

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C12N 15/12, 15/63, 1/21, 21/02, C12Q 1/02, C07K 16/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/07846</p> <p>(43) 国際公開日 1999年2月18日(18.02.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03603</p> <p>(22) 国際出願日 1998年8月12日(12.08.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/230356 1997年8月12日(12.08.97) JP 特願平10/189944 1998年6月19日(19.06.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 中外分子医学研究所(CHUGAI RESEARCH INSTITUTE FOR MOLECULAR MEDICINE, INC.)(JP/JP) 〒300-4101 茨城県新治郡新治村永井153番地2 Ibaraki, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 舟橋真一(FUNAHASHI, Shin-ichi)(JP/JP) 宮田昌二(MIYATA, Shoji)(JP/JP) 〒300-4101 茨城県新治郡新治村永井153番地2 株式会社 中外分子医学研究所内 Ibaraki, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.) 〒300-0847 茨城県土浦市御町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシ ア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PROTEIN HAVING PDZ DOMAIN SEQUENCE</p> <p>(54) 発明の名称 PDZドメイン配列を有するタンパク質</p> <p>(57) Abstract In the process of analyzing changes in gene expression by TNFα in human umbilical vascular endothelial cells, a gene showing enhanced expression due to the stimulation with TNFα was isolated. As the result of screening with the use of this gene as a probe, a gene encoding a novel protein was isolated. By analyzing the protein encoded by the thus isolated gene, it has been found out that this protein is a novel one which has never been reported hitherto and has a PDZ domain in its molecule playing an important role in protein/protein interactions.</p>		

(57)要約

ヒト臍帯血管内皮細胞のTNF α による遺伝子発現の変化を解析していく過程において、TNFアルファの刺激により発現が上昇した遺伝子を単離し、該遺伝子をプローブとしてスクリーニングを行ったところ、新規なタンパク質をコードする遺伝子を単離するに至った。単離した遺伝子がコードするタンパク質につき解析を行ったところ、該タンパク質はこれまで報告のない新規なタンパク質であり、その分子内にタンパク質-タンパク質相互作用に重要な役割を果たしているPDZドメインを有していることを見出した。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TC	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CI	コートジボアール	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CN	中国	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	JP	日本	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KR	韓国	SD	スーダン		
EE	エストニア	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
		LI	リヒテンシュタイン				

明細書

PDZドメイン配列を有するタンパク質

技術分野

本発明は、PDZドメイン配列を有する新規なタンパク質およびその遺伝子に関する。

背景技術

PDZドメインを有するタンパク質としては、これまでPSD-95、hDlg、ZO-1、p55、Dsh、LIN-7、InaD、PTPL1/FAP1などが知られており、これらはPDZファミリーなどと呼ばれている。最初、95KDa後シナプス膜タンパク質 (post-synaptic density protein) PSD-95において、保存された「Gly-Leu-Gly-Phe(GLGF)」の4アミノ酸のモチーフを含む約80乃至90アミノ酸からなる3回の繰り返し構造が存在することが同定された(Neuron 9, 929-942 (1992))。その後、このドメイン構造がショウジョウバエの致死(1)ディスクス ラージ-1 癌抑制タンパク質DlgA (Drosophila lethal(1) discs large-1 tumor suppressor protein DlgA) (Cell 66, 451-464 (1991))、密着結合タンパク質ZO-1 (tight junction protein ZO-1) (J. Cell Biol. 121, 491-502 (1993))のタンパク質にも見い出され、この繰り返し配列は、PSD95、DlgA、ZO-1の頭文字をとって「PDZドメイン」と名付けられた (GLGFリピートやDHR (DlgA homology region) ドメインとも呼ばれる)。PDZドメインを有するタンパク質は、このPDZドメインの配列を介して他のタンパク質と結合することが知られており、例えば、PSD-95タンパク質はNMDA受容体2B(Kornau, H.-C., et al. (1995) Science 269, 1737-1740)、シェーカー型カリウムイオンチャンネル (Shaker-type K⁺channel) (Kim, E. et al. (1995) Nature 378, 85-88)と結合することが知られている。hDlgタンパク質は家族性大腸腺腫症遺伝

子/APC (adenomatous polyposis coli tumor suppressor gene/APC) のコードするタンパク質と(Matsumine et al. (1996) Science 272, 1020-1023)、Dsh タンパク質はNotchタンパク質と(Axelrod, J.D., et al. (1996) Science 271, 1826-1832)、直接結合することが報告されている。また、InaDタンパク質はショウジョウバエの視覚シグナル伝達カスケード (Drosophila visual signal transduction cascade) で機能しているCa²⁺チャンネルタンパク質であるTRPと結合することが報告されている(Shieh, B-H. and Zhu, M. Y. (1996) Neuron 16, 991-998)。

PDZドメインを有するタンパク質の構造としては、このドメインを1つ 有するタンパク質(p55、Dsh)、2つ有するもの(SIP-1: J. Yanagisawa et al. J.Biol. Chem. 272, 7167-7172 (1997))、3つ有するもの(PSD-95、hDlg)、5つ有するもの(InaD、PTPL1/FAP1)、7つ有するもの(GRIP: H. Dong et al. (1997) Nature 386, 279-284)、13有するもの(Christoph Ullmer et al. (1998) FEBS Letters 424, 63-68) などがあり、多様である。また、最近マウスにおいてタンパク質中のN末端側のペプチドをコードする領域が欠落した遺伝子で、この不完全な遺伝子領域において4つPDZドメインを有するペプチドをコードする遺伝子が報告された(GeneBank 1997年5月18日登録, Accession number AF000168)。PDZドメインを有するタンパク質群は、いくつかの例外はあるが、共通して、C末に存在する「Thr/Ser-Xaa-Val」(Xaaは任意のアミノ酸残基) に代表される3アミノ酸からなる疎水性アミノ酸の領域を持った他のタンパク質と結合していることが知られている。それらのタンパク質の多くは膜貫通型のタンパク質であり、細胞内でのシグナル伝達の機能を果たしていることが予想される(TIBS 21, 455-458 (1996)、J. Yanagisawa et al. (1997) J.Biol. Chem. 272, 7167-7172)。

このようにPDZドメインを有するタンパク質やこれと相互作用するタンパク質は、神経伝達系、アポトーシス、癌化などに関与しているため、医薬品開発の標的として近年注目を集めている。

発明の開示

本発明は、PDZドメイン配列を有する新規なタンパク質、および該タンパク質をコードするDNAを提供することを課題とする。また、本発明は、該DNAを含むベクター、該DNAを発現可能に保持する形質転換体、および該形質転換体を利用した 組み換えタンパク質の製造方法を提供することを課題とする。さらに、本発明は、該DNAに対するアンチセンスDNA、該タンパク質に結合する抗体を提供することを課題とする。さらに、本発明は、該タンパク質に結合するタンパク質のスクリーニング方法を提供することを課題とする。

本発明者らは、ヒト臍帯血管内皮細胞のTNF α による遺伝子発現の変化を解析していく過程において、TNF α の刺激により発現が上昇した遺伝子を単離し、該遺伝子をプローブとしてスクリーニングを行ったところ、新規なタンパク質をコードする遺伝子を単離するに至った。本発明者等は単離した遺伝子がコードするタンパク質の構造につき解析を行ったところ、該タンパク質が、神経伝達系、アポトーシス、癌化などに関与している他のタンパク質との相互作用に重要な役割を果たしているPDZドメイン配列をその分子内に有していることを見出した。また、転写開始部位およびスプライシングの相違により一つの遺伝子から異なる少なくとも5つの転写産物が生じることを見出した。

また、本発明者らは、単離した遺伝子を発現ベクターに組み込み、これを大腸菌に導入して培養することにより、該遺伝子がコードするタンパク質を組み換えタンパク質として調製することに成功した。さらに、調製したタンパク質をウサギに免疫することにより該タンパク質に結合する抗体を調製することに成功した。

本発明は、分子内にPDZドメイン配列を有する新規なタンパク質群およびそれらの遺伝子に関し、より具体的には、

- (1) 配列番号：1、2、82、83または84に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質、
- (2) 配列番号：1、2、82、83または84に記載のアミノ酸配列におい

て1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失、および／もしくは付加したアミノ酸配列からなり、PDZドメインに特徴的な他のタンパク質との親和性を有するタンパク質、

(3) (1)または(2)に記載のタンパク質と、少なくとも1つの抗体認識部位を含むタンパク質もしくはペプチド、からなる融合タンパク質、

(4) (1)から(3)のいずれかに記載のタンパク質をコードするDNA、

(5) 配列番号：2に記載の塩基配列からなるDNAもしくはその一部に対するアンチセンスDNA、

(6) (4)に記載のDNAを含むベクター、

(7) (4)に記載のDNAを発現可能に保持する形質転換体、

(8) (7)に記載の形質転換体を培養する工程を含む、(1)から(3)のいずれかに記載のタンパク質の生産方法、

(9) (1)から(3)のいずれかに記載のタンパク質に被検タンパク質を接触させ、これらタンパク質に結合するタンパク質を選択する工程を含む、(1)または(2)に記載のタンパク質に結合するタンパク質のスクリーニング方法、

(10) (1)または(2)に記載のタンパク質に被検遺伝子の遺伝子産物を接触させ、(1)または(2)に記載のタンパク質に結合する遺伝子産物に対応する遺伝子を選択する工程を含む、(1)または(2)に記載のタンパク質に結合するタンパク質をコードする遺伝子のスクリーニング方法、

(11) (1)または(2)に記載のタンパク質に結合するタンパク質、

(12) (9)に記載の方法により単離しうる、(11)に記載のタンパク質、

(13) (1)または(2)に記載のタンパク質に結合するタンパク質をコードする遺伝子、

(14) (10)に記載の方法により単離しうる、(13)に記載の遺伝子、

(15) (1)または(2)に記載のタンパク質に結合する抗体、に関する。

なお、本発明において「PDZドメイン配列」とは、「Gly-Leu-Gly-Phe」または

その類似アミノ酸からなる4アミノ酸のモチーフを含む約80乃至90アミノ酸からなる配列を指す (TIBS 20, p102-103(1995)参照)。

本発明は、PDZドメイン配列を有する新規なタンパク質に関する。PDZドメインを有するタンパク質群は、少数の例外はあるものの、共通して、タンパク質のC末端領域に存在する疎水性アミノ酸の領域を持った他のタンパク質と相互作用していることが知られている。それらのタンパク質の多くは膜貫通型のタンパク質であり、細胞内でのシグナル伝達の機能を果たしていることが予想されている (TIBS 21, 455-458 (1996)、J. Yanagisawa et al. (1997) J. Biol. Chem. 272, 7167-7172)。

本発明者らは、一つの遺伝子から転写開始部位およびスプライシングの相違により生じると考えられる、PDZドメインを有するタンパク質をコードする転写産物のうち、異なる5つの転写産物を見出した。これら転写産物によりコードされるタンパク質のアミノ酸配列を、それぞれ配列番号：1、2、82、83、84に示した。

本発明のタンパク質に含まれる配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質は、アミノ酸配列中の、69～158位 (配列番号：4)、371～461位 (配列番号：5)、520～615位 (配列番号：6)、649～734位 (配列番号：7)、782～865位 (配列番号：8)、928～1013位 (配列番号：9)、1024～1108位 (配列番号：10)、1161～1249位 (配列番号：11)、1286～1373位 (配列番号：12) に9つのPDZドメイン配列を有している (図8参照)。

また、同じく本発明のタンパク質に含まれる配列番号：2に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質は、配列番号：1に記載のアミノ酸配列の第369から1373位に相当するタンパク質である。これらのタンパク質間の構造の相違は、mRNAの転写開始部位の相違に起因していると考えられる。

配列番号：2に記載のタンパク質は、アミノ酸配列中の、3～93位、152～247位、281～366位、414～497位、560～645位、656～740位、793～881位、918～1005位に

計 8 つの PDZ ドメイン配列を有している。しかしながら、配列番号：1 に記載のタンパク質における最初の PDZ ドメインを有しない。この生物学的な意味合いは明確ではないが、配列番号：2 に記載のタンパク質に対応する mRNA の肝臓での発現特異性（実施例 5）、および PDZ ドメインがタンパク質-タンパク質間の相互作用に重要なドメインであることを考慮すると、配列番号：2 に記載のタンパク質は、このドメインが消失することにより肝臓細胞で他の組織とは異なるシグナルの制御に関連していると考えられる。

また、同じく本発明のタンパク質に含まれる配列番号：8 2 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質（32-8-1a タンパク質）は、配列番号：1 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質をコードする cDNA の 5' 上流域を含むヒト脳由来の cDNA の探索により見出された cDNA および配列番号：1 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質をコードする cDNA（配列番号：3）の配列の連結により想定された、2000 アミノ酸からなるタンパク質である。32-8-1a タンパク質は、アミノ酸配列中の、133～222 位、253～335 位、373～461 位、549～632 位、696～784 位、1004～1087 位、1147～1240 位、1276～1361 位、1409～1492 位、1555～1640 位、1651～1735 位、1788～1870 位、1913～2000 位に計 13 の PDZ ドメイン配列を有している（図 2 5 参照）。

また、同じく本発明のタンパク質に含まれる、32-8-1a タンパク質をコードする転写産物とのスプライシングの相違により生じることが想定される 2 つのスプライシングバリエーションがコードするタンパク質のアミノ酸配列を配列番号：8 3（32-8-1b タンパク質）および配列番号：8 4（32-8-1c タンパク質）に示す。32-8-1b タンパク質は、32-8-1a タンパク質と同様に 13 の PDZ ドメインを保持している、2070 アミノ酸からなるタンパク質である。32-8-1b タンパク質の PDZ ドメインは、アミノ酸配列中の、133～222 位、253～335 位、373～461 位、549～632 位、696～784 位、1004～1087 位、1147～1241 位、1346～1431 位、1479～1562 位、1625～1710 位、1721～1805 位、1858～1946 位、1983～2070 位に存在する。

一方、32-8-1cタンパク質は、スプライシングの結果、終始コドンが生じるため、32-8-1aタンパク質や32-8-1bタンパク質よりも短鎖長となり、7のPDZドメインを保持する1239アミノ酸からなるタンパク質である。32-8-1cタンパク質のPDZドメインは、アミノ酸配列中の、133～222位、253～335位、373～461位、549～632位、696～784位、1004～1087位、1147～1239位に存在する。

これら本発明のタンパク質がいずれもヒト由来のタンパク質であることは、他の動物由来のタンパク質であることに比して、臨床上非常に重要な意義を有する。即ち、他の生物（例えば、マウスやラット）由来のタンパク質では、ヒトの治療などに応用する際に免疫原性の点で抗体が派生して治療効果が低減したり、無効になったり、血清病やアナフィラキシーショックを生じるなどの重大な副作用が生じるおそれがある。従って、ヒトの治療の材料としては、特に、ヒト由来のタンパク質であることが望ましい。

本発明のタンパク質は、天然のタンパク質の他、遺伝子組み換え技術を利用した組換えタンパク質として調製することが可能である。天然のタンパク質は、当業者に周知の方法、例えば、後述する本発明のタンパク質に対する抗体を適当な担体に結合させたアフィニティーカラムにより、ヒトのさい帯血内皮細胞（HUVEC）などから単離することが可能である。アフィニティーカラムの作製については、例えば、Wilchekらの方法（Wilchek et al. Methods Enzymol. 104, p. 3-55 (1984)）に従って行うことが可能である。一方、組換えタンパク質であれば、後述の本発明のタンパク質をコードするDNAで形質転換した細胞を培養することにより調製することが可能である。

また、本発明のタンパク質には、配列番号：1、2、82、83または84に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質の機能的誘導体も含まれる。「機能的誘導体」とは、アミノ酸の置換、欠失、付加などにより、アミノ酸配列において、配列番号：1、2、82、83または84に記載のアミノ酸配列と比較して1箇所以上のアミノ酸が異なるが、PDZドメインに特徴的な他のタンパク質との親和性を

保持しているタンパク質を指す。この親和性は、通常、他のタンパク質のC末端領域に存在する疎水性アミノ酸領域との親和性であり、該疎水性アミノ酸領域には、代表的には「Thr/Ser-Xaa-Val」(Xaaは任意のアミノ酸残基)からなる疎水性アミノ酸のモチーフが存在する (Science 269, 1737 (1995)、Nature 378, 85 (1995)、Science 277, 1511 (1997)、Neuron 20, 693 (1998)、Oncogene 16, 643 (1998)、Journal of Biological Chemistry 273, 1591 (1998)、Science 272, 1020 (1996)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 6670 (1997)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 11612 (1997)、J Neurosci 18, 128 (1998)、J Neurosci 16, 7407 (1996)、Nature Biotech 15, 336 (1997)、FEBS Letter 409, 53 (1997)、Nature 386, 284 (1997)、Nature 386, 279 (1997)、Nature Structure Biol 5, 19 (1998)、J. Neurosci 16, 24 (1996)、Journal of Biological Chemistry 272, 24191 (1997)、Science 271, 1826 (1996)、TIBS 21 455 (1996)、CELL 85, 195 (1996)、Neuron 18, 95 (1997)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 12682 (1997)、Journal of Biological Chemistry 272, 8539 (1997)、Journal of Biological Chemistry 272, 24333 (1997)、Journal of Biological Chemistry 272, 7167 (1997)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 13683 (1997)、Nature 392, 6676 (1998)、Journal of Biological Chemistry 272, 32019 (1997)、Mol Biol Cell 9, 671 (1998)参照)。

機能的誘導体は、人為的に製造することも可能であり、また自然界において生じることもあるが、本発明のタンパク質にはこれら双方が含まれる。当業者に公知のアミノ酸を改変する方法としては、例えば、Kunkelらの方法 (Methods Enzymol, 85, p2763-2766 (1988)) やPCR (polymerase chain reaction反応) を利用した方法などがある。Kunkel法では、鋳型となる1本鎖DNAを調製する際に、宿主としてdut⁻、ung⁻の大腸菌を利用することでウラシルを取り込ませる。このウラシルを含む鋳型に導入したい変異を含むプライマーをアニーリングさせ、通常のDNA合成をin vitroで行う。これにより調製したウラシルを含むDNA鎖との二本鎖DNAを、

通常の大腸菌に取り込ませると、ウラシルを含んだDNA鎖は壊され、変異の入ったDNA鎖が鋳型となってDNA合成が行われる。この結果、非常に効率的に変異の導入されたDNAを得ることができる。一方、PCRを利用した変異の導入は、例えば、適当な制限酵素の認識部位を中に含む領域を標的にして変異を導入したい部分の配列を含むプライマーと制限酵素の認識部位またはその外側の配列を含むプライマーを2種類作製してPCRを行い、そのPCR産物を混合した後に2つの制限酵素の認識部位またはその外側の配列を含むプライマーでDNAを増幅し、その中に変異を導入した領域が含まれるように適当な制限酵素で消化し、もとのDNAの当該領域と入れ替えることで変異が導入できる (Saiki et al. 1988 Science 239, p487-491; Current Protocol in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience出版, Unit 8.5.1-8.5.10 (1997)、実験医学別冊 新遺伝子工学ハンドブック, 羊土社, p251-261)。なお、機能的誘導体において置換されるアミノ酸の数は、通常、10アミノ酸以内であり、好ましくは6アミノ酸以内であり、さらに好ましくは3アミノ酸以内である。

また、本発明は、上記本発明のタンパク質をコードするDNAに関する。本発明のタンパク質をコードするDNAは、cDNAでも、ゲノムDNAでもよく、また合成DNAであってもよい。本発明のDNAは、例えば、本発明のタンパク質を組換えタンパク質として生産するために利用しうる。即ち、本発明のタンパク質をコードするDNAを適当な発現ベクターに挿入し、該ベクターを適当な細胞に導入して得た形質転換体を培養し、発現させタンパク質を精製することにより本発明のタンパク質を組換えタンパク質として調製することが可能である。

組換えタンパク質の生産に用いる細胞としては、例えば、動物細胞としてはCHO細胞 (Chinese hamster ovary cell)、COS細胞 (サルCV-1繊維芽細胞を複製起点を欠いたSV40ウイルスでトランスフォームした細胞株)、マウスNIH3T3細胞、ヒトHela細胞、ヒトリンパ球系のナマルバ細胞などが挙げられるが、これらに限らない (Current Protocol in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and

Wiley-Interscience, Unit 16.12-16.14(1991))。ベクターとしては、pSV2neoやpcDNA1, pCD8, pRcRSV, pREP4, pCEP4 (インビトロジェン社)、pMAM, pMAMneo (クロンテック社)、pCI-neo mammalian expression vector, pSI-neo mammalian expression vector, pTARGET™ mammalian expression vector (プロメガ社) などが好適に用いられる。プラスミドベクターに限らず、組み換えウイルスを作製して組み換えタンパク質の生産に用いることもできる。pAdexベクターを用いた組み換えアデノウイルス (実験医学別冊 新遺伝子工学ハンドブック、羊土社、p238-244)、LNやLXSNベクターシリーズ、その改変型pBabeベクターシリーズ、MFGベクターなどを用いた組み換えレトロウイルス (実験医学別冊 新遺伝子工学ハンドブック、羊土社、p245-250、Current Protocol in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley-interscience出版, Unit 9.10.1-9.14.3(1992))、シンドビスウイルス、ワクシニアウイルス (Current Protocol in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley-interscience出版, Unit 16.15.1-16.19.9(1992)) などによっても組み換えタンパク質の生産を行うことができる。バキュロウイルスを利用した組み換えタンパク質の生産も可能であり、カイコの幼虫、またSF21, SF9, High Five™細胞などの培養細胞株を宿主として利用することもできる (実験医学別冊 バイオマニュアルシリーズ7 分子生物研究のためのタンパク実験法, 羊土社, p167-171(1994)、O'Reilly, D.R. et al.: Baculovirus expression vectors, A laboratory Manual, Oxford University Press(1992))。バキュロウイルス発現ベクターとしてはpBacPAK8, 9, pBacPAK-His1/2/3やpAcUW31 (クロンテック社製)、pBlueBac (インビトロジェン社)、pBAC, pBACgus (Novagen社製) などが挙げられる。

タンパク質を効率よく発現させるために、動物細胞において用いられるプロモーターとしては、例えば、SV40初期プロモーター(Rigby In Williamson (ed.), Genetic Engineering, Vol.3. Academic Press, London, p.83-141(1982))、EF-1 α プロモーター(Kimら Gene 91, p.217-223 (1990))、CAGプロモーター(Niwa et

al. Gene 108, p.193-200 (1991)), RSV LTRプロモーター(Cullen Methods in Enzymology 152, p.684-704 (1987)、SR α プロモーター(Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, p.466 (1988)), CMV初期プロモーター(Seed and Aruffo Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, p.3365-3369 (1987)), SV40後期プロモーター(Gheysen and Fiers J. Mol. Appl. Genet. 1, p.385-394 (1982)), アデノウイルス 後期プロモーター(Kaufman et al. Mol. Cell. Biol. 9, p. 946 (1989)), HSV TK プロモーターや誘導的発現プロモーターが挙げられる。誘導的発現プロモーターとしては、例えば、グルココルチコイドで誘導されるMMTVプロモーターやホルボールエステルや重金属で誘導されるMT (メタロチオネイン) IIプロモーター、テトラサイクリンでオン/オフが可能なTet-On/offシステム (クロンテック社製)、エクジソンで誘導できる発現システム (Invitrogen社製) やIPTGで誘導発現を行うLacスイッチシステム (ストラタジーン社製) などが好適である。

また、酵母細胞でもタンパク質の生産が可能である。プロテアーゼ欠損株であるBJ2168, BJ926, CB023や分泌ベクター用の酵母株20B-12などが宿主として利用できる (実験医学別冊 バイオマニュアルシリーズ4 遺伝子導入と発現解析法, 羊土社, p166-176(1994))。発現ベクターとしては、例えば、pYEUra3 (クロンテック社製)、pYEXTM-BX, pYEXTM-S1が挙げられる。分裂酵母の発現ベクターpESP-1 (ストラタジーン社製) を用いて分裂酵母SP-Q01株で発現することも可能である。酵母細胞においてタンパク質を効率的に発現させるためのプロモーターとしては、構成的に発現させるPGKプロモーター、ADH1プロモーター、銅イオンで誘導できるCUP1プロモーター、ガラクトースにより誘導されグルコースにより抑制されるGal1-Gal10プロモーター、リン酸濃度の低下により誘導され高リン酸濃度により抑制されるPH05プロモーターなどが好適に用いられる。分裂酵母ではnmt1プロモーターなどが好適に用いられる。

大腸菌による組み換えタンパク質の生産には、大きく4種類の発現プロモーターが使用できる。 λ PLプロモーターはclts857リプレッサーにより発現が調節され、

熱ショックにより発現が誘導される。宿主としてはN4830-1, M5219が挙げられ、pPL-lambda, pKC30, pRIT2Tなどのベクターにより発現できる。tacプロモーターはlacI^qリプレッサーにより発現が調節され、イソプロピルβ-D-チオガラクトシド (IPTG)の添加により発現が誘導される。宿主としてはJM105, XL1-Blueが挙げられ、pDR540, pKK233-3, pGEX-3X, pMAL-c2などのベクターにより発現することができる。trpプロモーターはtrpリプレッサーにより発現が制御され、βインドールアクリル酸 (IAA) の添加により発現が誘導される。宿主としてはHB101などを使用できる。pBTrp2などのベクターにより発現することができる。T7ファージプロモーターはT7RNAポリメラーゼによってのみ認識され発現できるため、例えば、入ファージDE3のint遺伝子内にlacI遺伝子、lacUV5プロモーターの支配下のT7RNAポリメラーゼ遺伝子を含むDNA断片が挿入されていて、これを大腸菌BL21株に溶原化させたBL21(DE3)株が宿主として使用でき、IPTGの添加によりT7RNAポリメラーゼが誘導されて、T7プロモーターからの誘導発現が可能になる。ベクターとしてはpET-3c, pET-8cなどが使用できる。基底レベルのT7RNAポリメラーゼを抑制するために、T7RNAポリメラーゼに結合して転写を阻害する天然の阻害剤であるT7リゾチームを供給するプラスミドを共存させたBL21(DE3)pLysSも宿主として使用できる。T7プロモーターの転写開始点の下流にlacオペレーター配列を挿入したT7lacプロモーターを持つpET-11c, pET-11dなども発現ベクターとして挙げられる (F. Studier et al.: J. Mol. Biol. 189, p113-130 (1996)、F. Studier et al.: Methods Enzymol. 185, p60-8 (1990))。

宿主細胞へのベクターの導入は、例えば、エレクトロポレーション法 (Chu, G. et al. Nucl. Acid Res. 15, 1311-1326 (1987))、リン酸カルシウム法 (Chen, C and Okayama, H. Mol. Cell. Biol. 7, 2745-2752 (1987))、DEAEデキストラン法 (Lopata, M. A. et al. Nucl. Acids Res. 12, 5707-5717 (1984); Sussman, D. J. and Milman, G. Mol. Cell. Biol. 4, 1642-1643 (1985))、リボフェクチン法 (Derijard, B. Cell 7, 1025-1037 (1994); Lamb, B. T. et al. Nature

Genetics 5, 22-30 (1993); Rabindran, S. K. et al. Science 259, 230-234 (1993))等の方法により行うことができるがいずれの方法によってもよい。

得られた形質転換体からの組換えタンパク質の精製は、ゲル濾過法、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、ハイドロキシアパタイト、水素結合クロマトグラフィー、キレートカラムにより精製することができる (Deutscher, M. P. ed.: Methods Enzymol. 182, Guide to Protein Purification, 1990、Principles and Methodsシリーズ: Gel Filtration, Ion Exchange Chromatography, Affinity Chromatography, ファルマシア社)。また、後述するように本発明のタンパク質に対する抗体を調製すれば、その抗体を用いたアフィニティークロマトグラフィーによりタンパク質を高い精製度で精製することが可能である。

また、当業者であれば、調製した本発明のタンパク質を用いてこれに結合する抗体を調製することも容易に行いうる。本発明の抗体は、本発明の遺伝子を適当な大腸菌発現ベクターにて発現し、精製し、これをウサギやマウス、ラット、ヤギ、ニワトリなどに免疫することにより得ることができる。また、本発明の遺伝子がコードするタンパク質の適当な領域をペプチド合成し、これを上記の動物に免疫することによってもこの遺伝子産物に対する抗体を得ることができる。また、モノクローナル抗体の作成方法としては、マウスやラットのハイブリドーマを確立する方法が挙げられる (Kohler and Milstein, Nature 256, p495-497 (1975))。具体的には、調製した本発明のタンパク質をマウス、ラット、アルメニアンハムスターに免疫した後、抗体産生細胞を脾臓またはリンパ節より取り出し、in vitroでミエローマ細胞と融合させて、抗原を用いたスクリーニングを行いクローンを選択する (Harlow, E, and Lane, D.: Antibodies: A laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York (1988))。マウスミエローマ細胞としては、p3-x63-Ag8-U1 (P3-U1), P3-NSI/1-Ag4-1 (NS-1), SP2/0-Ag14 (AP2/0) が、ラットミエローマ細胞としては、YB2/3HL.P2G11.16Ag20 (YB2/0) が挙げら

れる。細胞の融合はポリエチレングリコールや電気パルスを用いて行うことが可能である。ハイブリドーマを培養した培養上清に含まれるモノクローナル抗体を得られたハイブリドーマを大量培養して免疫抑制剤で処理したマウスの腹腔に注射し、マウスの腹水中に含まれるモノクローナル抗体は、例えば、ProteinA-sepharose (ファルマシア社) により精製することができる。さらには、本発明のタンパク質を固定したアフィニティーカラムによっても精製することができる (Harlow, E. and Lane, D.: Antibodies: A laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York (1988))。

得られた抗体を人体に投与する場合には、免疫原性を低下させるために、ヒト抗体またはヒト型化抗体を用いると有効である。抗体をヒト型化する方法としては、モノクローナル抗体生産細胞から抗体遺伝子をクローニングし、その抗原決定部分を既存のヒト抗体に移植するCDRグラフト法 (In immunology Methods Manual 1, p98-107, Academic Press) が挙げられる。またヒト抗体は、免疫系をヒトのものに入れ換えたマウスに免疫して、通常のモノクローナル抗体と同様に作成することができる。ヒトB細胞ハイブリドーマ法 (Kozbor et al. Immunology Today 4, p72 (1983))、エプシュタインバールウイルス (EBV) -ハイブリドーマ法 (Cole et al. in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. p77-96 (1985)) などによってもヒトモノクローナル抗体を作製できる。

これにより得られた抗体は、本発明のタンパク質の検出や抗体治療に用いることができるだけでなく、後述する本発明のタンパク質に相互作用するタンパク質のスクリーニングに用いることが可能である。

また、本発明は、本発明のタンパク質に結合するタンパク質のスクリーニング法に関する。本発明のタンパク質のようにPDZドメインを有するタンパク質群は、共通して、C末端に疎水性アミノ酸の領域を持った他のタンパク質と相互作用していることが知られている。本発明のスクリーニング法を利用することにより、このようなタンパク質を初めとする種々の結合タンパク質を単離することが可能で

ある。このスクリーニング方法においては、本発明のタンパク質に被検タンパク質を接触させ、本発明のタンパク質に結合するタンパク質を選択する工程を含む。被検タンパク質は、例えば、目的のタンパク質を含むことが予想される細胞や組織由来の溶解液として本発明のタンパク質に接触させる。

具体的な方法の一例として免疫沈降法が挙げられる。免疫沈降法は、タンパク質とタンパク質との結合を検出するために用いられる最も一般的な方法である。免疫沈降は、通常、本発明のタンパク質に細胞や組織由来の溶解液、例えば、ヒトさい帯内皮細胞などの細胞をTriton X-100やデオキシコール酸ナトリウムなどで溶解した細胞溶解液などの生物学的試料を接触させ、これにより形成される本発明のタンパク質とこれに結合するタンパク質からなる複合体に、抗体を作用させて免疫複合体を形成させ、これを沈降させるという手法による（実験医学別冊新遺伝子工学ハンドブック, 羊土社, p304-308(1996)）。

免疫複合体の沈降は、例えば、抗体がマウスIgG抗体であれば、プロテインAセファロースやプロテインGセファロースを用いて行うことができる。これらの一般的な方法については例えば、「Harlow, E. and Lane, D.: Antibodies, pp.511-552, Cold Spring Harbor Laboratory publications, New York (1988)」の方法に従えばよい。また、他の動物由来の抗体であっても一般的なこれらの方法に準じて行えばよい。

また、免疫沈降に用いる本発明のタンパク質は、例えば、特異性の明らかとなっているモノクローナル抗体の認識部位（エピトープ）がタンパク質のN末端またはC末端に導入されていてもよい。このようにエピトープとの融合タンパク質とすれば、該エピトープに対する抗体を反応させることにより、免疫複合体を形成させることができる。

用いるエピトープ-抗体系としては市販されているものが多くあるので、それらを利用することも可能である（実験医学 13, 85-90 (1995)）。例えば、マルチクローニングサイトを介して所望のタンパク質をコードするDNAを組み込むことに

より、 β -ガラクトシダーゼ、マルトース結合タンパク質、グルタチオンS-トランスフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質 (Green fluorescent protein) などとの比較的大きな融合タンパク質を発現できるベクターが市販されている。融合タンパク質にすることによりもたらされる目的のタンパク質の性質の変化を最小限にするために、数個から十数個のアミノ酸からなる小さなエピトープ部分だけを導入する方法も報告されている。その例としては、ポリヒスチジン (His-tag)、インフルエンザ凝集素HA、ヒトc-myc、FLAG、水疱性口内炎ウイルス糖タンパク質 (VSV-GP)、T7遺伝子10タンパク質 (T7-tag)、ヒト単純ヘルペスウイルス糖タンパク質 (HSV-tag)、E-tag (モノクローナルファージ上のエピトープ) などのエピトープとそれを認識するモノクローナル抗体が使用できる (実験医学 13, 85-90 (1995))。これら以外にも融合タンパク質を検出できるのであれば、どのようなエピトープ-抗体系を用いてもよい。なお、融合タンパク質の場合には、抗体を用いなくとも、アフィニティークロマトグラフィーを用いて本発明のタンパク質に結合するタンパク質を単離しうる。例えば、GST融合タンパク質の場合には、グルタチオン-セファロース4Bカラムを用いればよい。

免疫沈降されたタンパク質の解析にはSDS-PAGEが一般的に用いられ、適当な濃度のゲルを用いることで、タンパク質の分子量により、結合したタンパク質を解析することができる。また、この際、一般的には結合していたタンパク質は、クマシーブリリアントブルー (CBB) 染色や銀染色のようなタンパク質の通常の染色法で検出することは困難であるので、細胞培養時に ^{35}S -メチオニンや ^{35}S -システインを含んだ培養液で培養することでタンパク質をラベルすると検出感度をあげることができる。分子量が明らかとなれば、直接SDS-ポリアクリルアミドゲルから該当するタンパク質を精製し、その配列を決定することもできる。上記免疫沈降法以外の方法としては、本発明のタンパク質を固定したアフィニティークラムに本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される細胞の培養上清もしくは細胞抽出物を通過させ、カラムに特異的に結合するタンバ

ク質を精製することにより調製することも可能である。

また、本発明のタンパク質を用いてこれに結合するタンパク質をコードする遺伝子を直接スクリーニングすることも可能である。このスクリーニング法は、本発明のタンパク質に被検遺伝子の遺伝子産物を接触させ、本発明のタンパク質に結合する遺伝子産物に対応する遺伝子を選択する工程を含む。被検遺伝子としては、特に制限はない。例えば、本発明のタンパク質に結合するタンパク質が発現していると考えられる所望の細胞から調製したcDNAライブラリーが好適に用いられる。具体的な方法の一例として、酵母の2ハイブリッド系を利用する方法が挙げられる(Fields, S. and Song, O. Nature 340, 245-247 (1989))。即ち、本発明のタンパク質をSRF結合領域、GAL4結合領域またはLexA結合領域に融合させて酵母細胞の中で発現させ、本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される細胞より、VP16、GAL4転写活性化領域、またはB42大腸菌 ペプチドと融合する形で発現するようなcDNAライブラリーを作製し、これを上記酵母細胞に導入し、検出された陽性クローンからライブラリー由来cDNAを単離する(酵母細胞内で本発明のタンパク質と結合するタンパク質が発現すると、両者の結合によりレポーター遺伝子が活性化され、陽性のクローンが確認できる)。

この系に用いられるベクターおよび発現ライブラリーは購入することができるので、これを利用してもよい(クロンテック社、MATCHMAKER Two-Hybrid System; ストラタジーン社、HybriZAP II Two-Hybrid System)。具体的な方法についてはこれらのマニュアルに従えばよい。この方法により本発明のタンパク質に結合するタンパク質をコードする遺伝子を直接得ることができる。実際にこの酵母の2ハイブリッド系を用いてAPCとhDLGの結合(A. Matsumine et al. Science 272, 1020-1023 (1996)); GRIPとAMPAレセプターの結合(H. Dong et al. Nature 386, 279-284 (1997)); Homerとグルタミン酸レセプターの結合(P. R. Brakeman et al. Nature 386, 284-288 (1997)); SRYとSIP-1の結合(F. Poulat et al. J. Biol. Chem. 272, 7167-7172 (1997))などが確認され、PDZドメインを有するタン

パク質の標的タンパク質が同定されている。

また、本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される細胞（例えば、ヒトさい帯内皮細胞など）よりファージベクター（ λ gt11、ZAPなど）を用いたcDNAライブラリーを作製し、これをLB-アガロース上で発現させ、フィルターに発現させたタンパク質を固定し、本発明のタンパク質をビオチンラベルするか、またはGSTタンパク質との融合タンパク質として精製し、これを上記フィルターと反応させ、結合するタンパク質を発現しているブランクを、ストレプトアビジン、あるいは抗GST抗体により検出する「ウエストウエスタンブロッティング法」（Skolnik EY, Margolis B, Mohammadi M, Lowenstein E, Fischer R, Drepps A, Ullrich A, and Schlessinger J (1991) Cloning of PI3 kinase-associated p85 utilizing a novel method for expression/cloning of target proteins for receptor tyrosine kinases. Cell 65, 83-90）を用いてスクリーニングすることも可能である。なお、これにより単離された遺伝子を大腸菌などに導入して発現させることにより、該遺伝子がコードするタンパク質を調製することも可能である。

このような本発明のタンパク質を用いてこれに結合するタンパク質またはその遺伝子を単離し、解析することにより、このタンパク質-タンパク質相互作用を介したシグナル伝達経路の解明が可能となると考えられる。さらに、このようなシグナル伝達と疾患との関連が明らかになれば、本発明のタンパク質やこれと相互作用するタンパク質を標的とした医薬品の開発が可能となる。

また、これらタンパク質をコードするDNAに対するアンチセンスDNAを用いた治療なども可能になると考えられる。本発明において「アンチセンスDNA」とは、標的遺伝子の転写産物に相補的なRNAをコードするDNAであって、標的遺伝子の発現を抑制する活性を有するDNAを指す。アンチセンスDNAは、遺伝子の発現を有効に抑制しうる限り、標的遺伝子の転写産物に対して完全に相補的でなくともよい。好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上の相補性を有する。アンチセンス

DNAの鎖長は、少なくとも15塩基以上、好ましくは100塩基以上、さらに好ましくは500塩基以上である。アンチセンスDNAとしては、種々の修飾アンチセンスオリゴヌクレオチドが利用されているが、例えば、ホスホロチオネート(S-オリゴ)は安定性、水溶性において好適である。アンチセンスDNAの導入法としては、直接投与法、リポフェクション、HVJ法、HVJ-リボソーム法などが挙げられる。また、ベクターを用いたアンチセンスRNAによる治療も可能であり、この場合には、前述の動物細胞での組み換えタンパク質の作製に用いたベクターに本発明のDNAを逆向きに導入し、直接投与法、リポフェクション、HVJ法、HVJ-リボソーム法などで導入し体内で発現させるなどして遺伝子治療を行うことが可能である。また、アデノ関連ウイルス、アデノウイルス、ヒト単純ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、ファウルボックスウイルスなどのウイルスベクターを用いた遺伝子導入法によりアンチセンスRNAを体内で発現する方法も可能である。また、アンチセンスDNA以外に、リボザイムを利用した治療も考えられる。

図面の簡単な説明

図1 「32-8-1」(上の配列)と「AF00168」(下の配列)の配列の比較を示す図である。

図2 「32-8-1」(上の配列)と「AJ001319」(下の配列)の配列の比較を示す図である。

図3 「32-8-1」(上の配列)と「AJ001320」(下の配列)の配列の比較を示す図である。

図4 「32-8-1」(上の配列)と「AJ001320」(下の配列)の配列の比較を示す図3の続きの図である。

図5 「32-8-1遺伝子」のノーザンブロット解析の結果を示す電気泳動写真である。プローブとしてBamH I-Xba I断片を用いた。図中の「H」はHuman Multiple Tissue Northern (MTN) Blot (クロンテック #7760-1) を用いて検出したも

ので、1.心臓、2.脳、3.胎盤、4.肺、5.肝臓、6.骨格筋、7.腎臓、8.すい臓を示す。「H4」はHuman Multiple Tissue Northern (MTN) Blot IV (クロンテック #7766-1)を用いて検出したもので、1.脾臓、2.胸腺、3.前立腺、4.精巣、5.子宮、6.小腸、7.大腸、8.末梢リンパ球を示す。「F2」はHuman Fetal Multiple Tissue Northern (MTN) Blot II (クロンテック #7756-1)を用いて検出したもので、1.胎児脳、2.胎児肺、3.胎児肝臓、4.胎児腎臓を示す。

図6 「32-8-1遺伝子」のノーザンブロット解析の結果を示す電気泳動写真である。NdeI 1.2Kb-#1プローブを用いた。図中の「H」はHuman Multiple Tissue Northern (MTN) Blot (クロンテック #7760-1)を用いて検出したもので、1.心臓、2.脳、3.胎盤、4.肺、5.肝臓、6.骨格筋、7.腎臓、8.すい臓を示す。「H4」はHuman Multiple Tissue Northern (MTN) Blot IV (クロンテック #7766-1)を用いて検出したもので、1.脾臓、2.胸腺、3.前立腺、4.精巣、5.子宮、6.小腸、7.大腸、8.末梢リンパ球を示す。「F2」はHuman Fetal Multiple Tissue Northern (MTN) Blot II (クロンテック #7756-1)を用いて検出したもので、1.胎児脳、2.胎児肺、3.胎児肝臓、4.胎児腎臓を示す。「Mu」はHuman Muscle Multiple Tissue Northern (MTN) Blot (クロンテック #7765-1)を用いて検出したもので、1.骨格筋、2.子宮、3.大腸、4.小腸、5.膀胱、6.心臓、7.胃、8.前立腺を示す。「C」はHuman Cancer Cell Line Multiple Tissue Northern (MTN) Blot (クロンテック #7757-1)を用いて検出したもので、1.急性白血病 HL-60細胞、2.Hela細胞S3、3.慢性骨髄性白血病 K-562細胞、4.リンパ芽球性白血病 MOLT-4細胞、5.バーキットリンフォーマ Raji細胞、6.大腸腺癌SW480細胞、7.肺癌A549細胞、8.黒色腫G361細胞をそれぞれ示す。

図7 本発明者らが単離した「32-8-1」cDNAクローン、心臓cDNA由来の「686-1-2」クローンおよび「686-1-4」クローン、並びに胎児肝臓cDNA由来の「FL#5」、「#12」、および「#6」クローンの間の位置関係を示す。32-8-1遺伝子がコードしているPDZドメインの位置は円形で示した。翻訳開始点は配列番号292、翻訳の停

止点の配列番号4410も図中に示した。プローブNdeI1.2Kb-#1, BamHI-XbaIの位置も合わせて示した。

図8 32-8-1遺伝子がコードするタンパク質（配列番号：1）のPDZドメインの配列を示す。32-8-1遺伝子のコードするタンパク質内に存在するPDZドメインの配列を並べて示した。

図9 GST-PDZ56を発現する大腸菌の形質転換体のコロニーを4つ拾い、IPTG（イソプロピルチオガラクトシド）の誘導の有無で発現を比較した。コントロールとしてpGST-2TKの形質転換体を用いた。偶数の番号のレーンは、IPTGによる誘導の前、奇数の番号はIPTGの誘導後3時間を経過した、それぞれのクローンのサンプルを10%-20%SDS-ポリアクリルアミドゲルにより解析した。レーン2、3はpGST-2TKの形質転換体を、レーン5から11はGST-PDZ56を発現する大腸菌の形質転換体クローン1から4を示す。そのレーン1は分子量マーカを示す。誘導発現されたGST-PDZ56のバンドを矢印にて示した。

図10 図6に示したものと同一サンプルをウェスタンブロットによって解析した。抗GST抗体により誘導発現された55Kdaのタンパク質のバンドが確認された（矢印）。IPTGの誘導後3時間のサンプルにおいて30Kda付近に見られるバンドはGST-PDZ56タンパク質が分解したものと考えられる。

図11 大腸菌形質転換体のIPTGの誘導後3時間でのGST-PDZ14の発現をクマシーブルー染色により解析した。レーン2、7はIPTGによる誘導前のサンプルで、レーン3から6は大腸菌HB101の形質転換体クローン1、2、3、4を、レーン8から11は大腸菌JM109の形質転換体クローン1、2、3、4をIPTGの誘導によってGST-PDZ14の発現させた結果を示す（矢印）。レーン1は分子量マーカを示す。

図12 PDZ56の精製過程を示す。クマシーブルー染色をおこなった。レーン1は分子量マーカを示す。レーン2は培養液、レーン3は超音波破碎後のサンプル、レーン4はグルタチオンセファロースカラムに結合しなかった画分、レーン5から7は洗浄液、レーン8、9はスロンピンで消化してグルタチオンセファロースカラム

から遊離してきたGSTタンパク質部分を含まないPDZ56タンパク質を示す。約30Kdaのバンドがはっきりと検出できる（矢印：PDZ56）。レーン10はスロンビンで消化後、グルタチオンセファロースカラムに結合しているGSTタンパク質部分を溶出したもの（矢印：GST）。レーン11、12はスロンビンで消化しないでグルタチオンを含む通常の溶出液により溶出されたGST-PDZ56融合タンパク質を示す（矢印：GST-PDZ56）。

図13 図9と同じサンプルをブロッティングしたフィルターを抗GST抗体にて検出したウエスタンブロッティングの結果を示す。レーン11、12に見られる約55KdaのGST-PDZ56融合タンパク質（矢印：GST-PDZ56）はスロンビンによる消化でGST部分を含まないPDZ56のみに切断されていることがレーン8、9とレーン10（矢印：GST）を比較することで明らかである。図12のレーン8、9のバンドはGSTを含まないので、図13のGST抗体では検出されない。

図14 図9と同様にPDZ14の精製過程を示す。レーン1は分子量マーカを示す。レーン2は培養液、レーン3は超音波破碎後のサンプル、レーン4はグルタチオンセファロースカラムに結合しなかった画分、レーン5から8は洗浄液、レーン9、10、11はスロンビンで消化してグルタチオンセファロースカラムから遊離してきたGSTタンパク質部分を含まないPDZ14タンパク質を示す。約65Kdaのバンド（矢印：PDZ14）がはっきりと検出できる。しかしながら、28Kdaと37KdaのPDZ14タンパク質の分解産物（矢印：37kDa、28kDa）も検出された。

図15 クロンテック社のプロテインメドレイのうち、ヒト性巣（Testis: T）、骨格筋（Skeletal Muscle: Sk）、肝臓（Liver: Lv）、心臓（Heart: H）、脳（Brain: B）の各組織の細胞破碎液100ugをブロットしたフィルターをペプチド32-8-1-17、PDZ14、PDZ56を免疫したウサギの抗血清によりウエスタンブロッティングした。5000倍に希釈したウサギ抗血清、1000倍に希釈したビオチン標識の抗ウサギIg抗体、2500倍に希釈したHRP（ホースラディッシュペルオキシダーゼ）標識のストレプトアビジン-ビオチン複合体（アマシャム社）の順に反応させ、化学発光による

ウサギ抗血清と反応するタンパク質のバンドを検出した結果を示す。肝臓組織において130Kda付近（矢印）に32-8-1タンパク質由来と思われるバンドを検出した。

図16 RT-PCR反応により32-8-1遺伝子の発現の組織特異性を解析した結果である。使用した第一鎖cDNAは1.脳, 2.心臓, 3.腎臓, 4.肝臓, 5.肺, 6.脾臓, 7.胎盤, 8.骨格筋, 9.結腸, 10.卵巣, 11.末梢血白血球, 12.前立腺, 13.小腸, 14.脾臓, 15.精巣, 16.胸腺, 17.胎児脳, 18.胎児心臓, 19.胎児腎臓, 20.胎児肝臓, 21.胎児肺, 22.胎児骨格筋, 23.胎児脾臓, 24.胎児胸腺の24種類である。Aでは650bpの単一のバンドを、Bでは750bp、850bp、950bpの3本のバンドを検出した。

図17 「FH750」、「FH850」、「FH950」の配列の比較を示す図である。

図18 図17の続きの「FH750」、「FH850」、「FH950」の配列の比較を示す図である。

図19 ウェスタンブロッティングによる32-8-1b蛋白質の検出結果を示す電気泳動写真である。レーン1および2は32-8-1-17ペプチドに対する抗血清で検出したものであり、レーン3および4はPDZ56に対する抗血清で検出したものである。神経芽腫細胞であるSH-SY5Y（レーン1と3）とNT-2をレチノイン酸にて刺激しニューロンに分化させたNT-N細胞（レーン2と4）の細胞破碎液をSDSポリアクリルアミドゲルにて分離した。250Kda以上の大きさのところに32-8-1bタンパク質と思われるバンドを検出した。

図20 「32-8-1b」（上の配列）と「AF00168」（下の配列）の配列の比較を示す図である。

図21 「32-8-1b」（上の配列）と「AJ001319」（下の配列）の配列の比較を示す図である。

図22 「32-8-1b」（上の配列）と「AJ001320」（下の配列）の配列の比較を示す図である。

図23 図22の続きの「32-8-1b」と「AJ001320」の配列の比較を示す図である。

図24 図23の続きの「32-8-1b」と「AJ001320」の配列の比較を示す図である。

図25 32-8-1b遺伝子がコードするタンパク質（配列番号：83）のPDZドメインの配列を示す。32-8-1b遺伝子のコードするタンパク質内に存在するPDZドメインの配列を並べて示した。

図26 本発明者らが単離した「32-8-1」cDNAクローン、心臓cDNA由来の「686-1-2」クローン、「686-1-4」クローン、「FH950」クローン、胎児肝臓cDNA由来の「FL#5」、「#12」、および「#6」クローン、脳由来の「1.2kb#33」クローンおよび「D-2」クローンの間の位置関係を示す。32-8-1b遺伝子がコードしているPDZドメインの位置は四角形で示した。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

[実施例1] 遺伝子のクローニング

(1) ディファレンシャル・ディスプレイ

HUVEC(ヒトさい帯血管内皮細胞)を森永生科学研究所より入手し、正常ヒト血管内皮細胞培養キット (Catalog #680051)を用いて培養し、サブコンフルエントの状態になったところで10ng/mlのTNFアルファ(Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α , Catalog #300-01A, PEPROTECH Inc.)を添加し、24時間培養し、無添加の細胞と発現している遺伝子を比較した。トリブシン-EDTAで細胞を剥離し、1000rpm、5分の遠心操作により細胞を沈殿させ、一度PBSにて洗浄したのち、RNAeasy Total RNAキット(キアゲン社)により全RNAを回収した。回収した全RNAのうち0.2 μ gを用いて、H-T11GアンカープライマーによりcDNAを合成した。条件はRNAimageキット(ジェンハンター社)に添付のマニュアルに従い、アービタリープライマー、H-AP1からH-AP8の8種類のプライマーについて94°C30秒、40°C2分、7

2°C30秒のサイクルを40回行うポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により、TAKARA Taq ポリメラーゼを用いてランダムに遺伝子を増幅した。反応液にはアルファ³²P dA TPが含まれており、シーケンスゲル泳動にて分離した。TNFアルファの 刺激によりバンドが濃くなっているもの、つまり、mRNAの発現が無刺激に比べて上昇しているものを再度同じ条件にて増幅し、増幅された断片をQiaquickスピンPCR精製キットを使用して、反応液中に存在するプライマーDNAを除去し、増幅に用いた同じプライマーを用いてダイターミネーターサイクルシーケンシングFSレディーリアクションキット (Dye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction kit/パーキンエルマー社、Catalog #402122) により解析することにより、配列番号：13に示す「DDEST32」の塩基配列の情報が得られた。

(2) cDNAライブラリーの構築

ZAP-cDNA合成キット (ストラタジーン社) を用いてcDNAライブラリーを構築した。5 μ lの10x第1鎖バッファー、3 μ lの第1鎖メチルヌクレオチドミックス、2 μ lのリンカープライマー(1.4 μ g/ μ l)、1 μ lのRNaseブロックリボヌクレアーゼ阻害剤(40U/ μ l)、10 μ lのTNFアルファ刺激HUVECポリA⁺mRNA(0.5 μ g/ μ l)、24 μ lのDEPC(ジエチルピロカルボネート)処理済みの水を穏やかに混合し、室温で10分放置した。5 μ lのSuperScript II逆転写酵素(200U/ μ l)(GIBCO-BRL社)を混合し、37°Cにて40分間保温し、さらに45°Cにて70分保温した。反応液を氷上に置き、45 μ lの第1鎖反応液に20 μ lの10x第2鎖バッファー、6 μ lの第2鎖ヌクレオチド混合物、115.9 μ lの滅菌蒸留水、Rnase H(1.5U/ μ l)、11.1 μ lのDNAポリメラーゼI(9U/ μ l)をボルテックスして混合し、16°Cで150分間保温した。反応後、23 μ lのブランチングdNTPミックス (blunting dNTP mix)、2 μ lのクローン化Pfu DNAポリメラーゼ (cloned Pfu DNA polymerase) (2.5U/ μ l)を加えて、72 °Cにて30分間保温した。200 μ lのフェノール/クロロホルム、クロロホルムで順次抽出し、さらに20 μ lの3M 酢酸ナトリウム、400 μ lの100%エタノールにて沈殿させた。-20°Cで一晩置いた後、15,000回転で60分間 (4°C) の遠心操作により得られた沈殿

は、500 μ lの70% エタノールで洗浄し乾燥させた。0.4 μ g/ μ lの 濃度のEcoR I アダプター9 μ lで沈殿を溶かし、4°Cで45分置いた。1 μ lの10xリガーゼバッファー、1 μ lの10mM ATP、1 μ lのT4 DNAリガーゼ(4U/ μ l)を添加し、8°Cにて一晩連結反応を行った。70°Cにて30分保温し、酵素を失活させ、遠心操作で反応液をチューブの底に集めた後、5分間室温に放置した。1 μ lの10xリガーゼバッファー、2 μ lのATP、6 μ lの滅菌水、1 μ lのT4ポリヌクレオチドキナーゼ(10U/ μ l)を加え、37°Cで30分保温した後、70°Cで30分保温して酵素を失活させた。28 μ lのXho Iバッファー補助 (buffer supplement) 、3 μ lのXho I(40U/ μ l)を加え、37°C90分間反応させた。室温に戻した後、5 μ lの10xSTEバッファーを添加し、Sephacryl S-500カラムにかけて、60 μ lの1xSTEバッファーで2回溶出し、120 μ lのエタノールを加えて、-20°Cで一晩置いた。15,000回転で60分間 (4°C) 遠心し、沈殿を得た。200 μ lの80%エタノールで洗い、さらに沈殿を乾燥させた。6 μ lの滅菌水で溶解してそのうちの2.5 μ lを用いてベクターへの連結反応を行った。2.5 μ lのcDNAに対して、1 μ lのUni-ZAP XRベクター(1 μ g)、0.5 μ lの10x リガーゼバッファー、0.5 μ lの10mM ATP、0.5 μ lのT4 DNAリガーゼ(4U/ μ l)を加えて12°Cにて一晩反応させた。ギガバックIIIゴールドパッケージングエクストラクトに1 μ lのライゲーション混合液を添加し、良く混合し、室温にて2時間保温した。500 μ lのSMバッファー(5.8g NaCl、2.0g MgSO₄·7H₂O、50ml 1M Tris-HCl (pH7.5)、5ml 2%(w/v)ゼラチンを脱イオン水で1Lとしたもの)を加え、さらに20 μ lのクロロホルムを加えた後、穏やかに混合した。遠心し、その上清を別のチューブに移して4°Cに保存した。0.1 μ l、1 μ lのパッケージ化反応液 (packaged reaction) を用いてファージのタイターを測定した。0.1 μ lから約300のブ ラークが得られたことから1 μ lあたり3000PFU (plaque forming unit) と考えられた。宿主大腸菌にはXL1 Blue MRF'を用いた。20ml LB/10mM MgSO₄/0.2%マル トースで37°C 6時間培養し、OD₆₀₀が1.0になる前に氷上に5分置き、500xgで10分遠心した。沈殿した菌に対して10mlの10mM MgSO₄を加えて懸濁し、OD₆₀₀が0.5となるように10mM MgSO₄で希釈

した。17 μ lのパッケージ化反応液 (packaged reaction) を600 μ lの新鮮に調製されたXL-1 Blue MRF'に加え、37°Cで15分保温した。45°Cにあらかじめ保温しておいた6.5ml NZYトップアガー(0.7%(w/v)アガロースをNZY培地に加えオートクレーブしたもの)を加えてNZY寒天プレート(5gのNaCl、2.0gのMgSO₄·7H₂O、5gの酵母抽出物、10gのNZアミン、15gの寒天を脱イオン水で1Lとしたもの、pHはNaOHで7.5に調整し、オートクレーブ後、滅菌済みのシャーレにまいたもの)にまいた。37°Cで6時間培養し、Hybond N+ filter(アマシャム社、RPN203B)をプレート上においてブランクを移し、1.5M NaCl/0.5M NaOHで7分間変性させた後、1.5M NaCl/0.5M Tris-HCl (pH7.2)/1mM EDTAで5分間処理することにより中和し、最後に2XSSCでリンスした。乾燥させたのち、StrataLinker (ストラタジーン社)を用いて120mJのUVでフィルターにブランクを固定した。

(3) cDNAライブラリーのスクリーニング

「DDEST32」のDNA断片は2%アガロースゲルにより分離し、QIAEX IIゲル抽出キット (キアゲン社)によりアガロース切片から回収した。これをプローブとして、ランダムラベルによりラベルした。メガプライムキット (アマシャム社、RPN1607)を用い、25ngのプローブDNAに対して5 μ lのプライマー溶液を加えて、95 °Cにて5分保温した。室温にて放置し、さらに10 μ lのラベリングバッファー、18 μ lの水、アルファ³²P dCTP、2 μ lのクレノウ・フラグメントを混合し、37°Cで30分間保温した。2 μ lの0.5M EDTAを添加して反応を停止させ、ファルマシアProbeQuant G-50カラムにて遊離のアルファ³²P dCTPを除去した。60°Cにてラビッド ハイブリバッファー (Rapid hybri buffer/アマシャム社、RPN1636) でプレハイブリダイゼーションした後、標識したプローブを95°Cで熱変性させ、氷上で急冷し、ハイブリバッファーに添加し、60°Cで2時間振とうしながらハイブリダイゼーションさせた。プローブは2x10⁶ cpm/mlの濃度で用いた。フィルターに対し、2XSSC/0.05%SDSを用いて室温で10分の洗浄を3回行い、さらに0.1xSSC/0.1%SDSで60°Cで20分の洗浄を2回行った。陽性ブランクから採取したファージはSMバッファー

で希釈し、10cmシャーレに約100ブランクが形成されるように希釈して まいた。こうして2次スクリーニングを行い、さらに3次スクリーニングまで行 った。その結果、陽性クローンとしてクローン「#32-8-1」を得た。Uni-ZAPベクターにクローニングされている遺伝子は、インビボ切除法により通常のプラスミドDNAとして回収した。

〔実施例2〕「32-8-1遺伝子」の配列の決定

(1) RACEのためのcDNAライブラリーの作製

マラソンcDNA増幅キット(クロンテック社)を用いてRACEのためのcDNAを合成した。TNFファルファ刺激したHUVEC細胞から得られた全RNA 1 μ gを用いて実験を行った。10 μ MのオリゴdTプライマーを1 μ l加え、全量5 μ lとし、70°Cにて2分保温し、2分間氷上に置いた。これに2 μ lの5X第1鎖バッファー、1 μ lの10mM dNTPミックス、1 μ lの100unit/ μ lのMMLV逆転写酵素を加え10 μ lとして、42°Cで1時間保温し、第1鎖cDNAを合成した。これにさらに5x第2鎖バッファー16 μ l、10mM dNTPミックス1.6 μ l、20x第2鎖酵素液 (Second-strand enzyme cocktai) 4 μ lを加え、水を加えて、全量80 μ lとして16°Cで90分間保温した。5units/ μ lのT4 DNA ポリメラーゼ2 μ lを添加した後、16°C45分の反応を行った。4 μ lの20XEDTA/グリコーゲンを添加した後、等量のフェノール/クロロフォルム、イソアミルアルコール/クロロフォルムで除タンパク質を行った。

35 μ lの4M酢酸アンモニウム、263 μ lの95%エタノールでエタノール沈殿を行い、80%エタノールで洗浄し、10分間自然乾燥させた。脱イオン水10 μ lに溶解し、7.5 μ lを使ってアダプターの連結反応を行った。3 μ lの10 μ M マラソンcDNAアダプター、3 μ lの5XDNAライゲーションバッファー、1.5 μ lの(1units/ μ l)T4 DNAリガーゼを加えて、16°Cにて1晩反応させた。70°C5分の保温により、酵素を失活させ、キットに添付のトリシン-EDTAバッファー135 μ lを加えて全量150 μ l とした。

(2) RACEによるcDNAクローンのクローニングと塩基配列の決定

クローン#32-8-1は遺伝子内にある制限酵素認識部位、Pst I、Xba I、BamH I、

EcoRIを利用してサブクローニングを行い、ダイターミネーターサイクルシーケンシングFSレディリアクションキット (Dye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction kit/パーキンエルマー社、Catalog #402122) を用いたサイクルシーケンス法にて塩基配列を決定した。

表1に、用いたプライマーの配列を示す。「C」は相補鎖DNAに対するプライマーであることを示す。

表1

プライマー番号		DNA配列	
106	C	CTCCCCATCCCTCGTCCACC	(配列番号: 14)
XE	C	CTCTGACTCTGACTGACTGG	(配列番号: 15)
EX		ATGAGTTTGGTTACAGCTGG	(配列番号: 16)
402		TCAGAGAGCGTTATGGAACC	(配列番号: 17)
XER		AGTCTTGCTGGGAACAAAGA	(配列番号: 18)
801		ACTGTTACTACTTCTGATGC	(配列番号: 19)
1192-1161		TCTGATGGTCCCACAGTCTG	(配列番号: 20)
1282	C	GTTGTTTCGCAGCCAGGGAT	(配列番号: 21)
1524		CTGAGCATCGTTGGGGGTTC	(配列番号: 22)
1449	C	CCTCATCTCTGTAGAGTGTC	(配列番号: 23)
1683		TGTTAGCCCCCTCACTAAGG	(配列番号: 24)
1803		GCTATGTGCTAGGAAATACG	(配列番号: 25)
2116		TAGGGAGAAGGATCAGAGCG	(配列番号: 26)
607-93		ACAGATTTCTGACTCACTGG	(配列番号: 27)
128		TGGAAATAGGCATTCTTCAG	(配列番号: 28)
607-462		ATACAAAGACGGTCTAATCC	(配列番号: 29)

2920	C	CCGCTTTCCCATCTTTAGAAAC	(配列番号 : 30)
3121		TATCTCGTGTGGAAGATGTG	(配列番号 : 31)
2266-107	C	ACATAAATGTTGCTATCACC	(配列番号 : 32)
3361		TGCCACTTAGTAGCCGAGTG	(配列番号 : 33)
3615		GCATTGCATTACAGTTGAGC	(配列番号 : 34)
1301	C	TCCTCCTTTGACAATGTCTG	(配列番号 : 35)
BXR	C	CATTCGACTGTTCTTAATC	(配列番号 : 36)
XB	C	TCAGTGGATGTGCCACAGAT	(配列番号 : 37)
4221	C	CAGTAGGTAACTGCTTCGG	(配列番号 : 38)
BX		AGTTCCAGTCTTTCTTTCGG	(配列番号 : 39)
4335		TTTCTTTCAGTGGGCTGAAGTC	(配列番号 : 40)
XBR		CCTCTGAAGACGGACGTCTG	(配列番号 : 41)

これにより5146bpの塩基配列が決定された。EcoR Iの認識部位の最初のGの塩基を番号1とした際の468番目の塩基からPDZドメインは始まり、約80アミノ酸の繰り返し構造が3つ存在したが、その直後に終止コドンが存在していた。遺伝子の3'領域の配列にも先の終止コドンから約2kb離れたところに3個のPDZドメインが存在した（なお、このクローン#32-8-1には、約2kbのイントロンに由来する配列が転写されて挿入されており、このために最初の3つのPDZドメインの直後に終始コドンが生じていることが、後の実験で判明した）。

そこで、後半に存在する3個のPDZドメインの位置から5' RACE(Rapid amplification of cDNA End)を行った。前述の5 μ lのcDNAを使ってキットのマニュアルに従い、5' RACEを行った。反応液は、5 μ lのcDNA、5 μ lの10xAdvantage™ KlenTaqバッファー（キット添付のものを使用）、4 μ lの2.5mM dNTP、1 μ lの10 μ M AP1プライマー（CCATCCTAATACGACTCACTATAGGGC(配列番号 : 42)）、1 μ lの10 μ M 32-8-1 5' RACEプライマー#22（TTGGGGTGGGGAGAGGAGGTAGATTGC(配列番号 : 43)）、1 μ lの

Advantage™ KlenTaqポリメラーゼミックス(東洋紡社 CLK8417-1)、33 μ l の脱イオン水を混合し、50 μ lとした。パーキンエルマーサーマルサイクラー2400を使ってPCR反応を行った。94°C1分、94°C5秒および72°C2分を5回、94°C5秒および70°C2分を5回、94°C5秒および68°C2分を25回の反応では鮮明なバンドを検出することはできなかった。同じ条件でネステッドPCRを行い、約1.8kbのバンドを得た。但し、プライマーはAP2プライマー (ACTCACTATAGGGCTCGAGCGGC(配列番号: 44))、32-8-1 5' RACEプライマー#1034 (GCACATCACCAAGTGGGCTGCCTACTC(配列番号: 45)) を用い、最初のPCR産物を50倍に希釈したものを5 μ l用いた。また、94°C5秒および68°C2分を25回ではなく15回でおこなった。その結果、2kbのギャップのないcDNAクローン「32-8-1/5R3」を得ることができた。

次いで、クローン32-8-1/5R3の塩基配列の決定を行った。表2に、32-8-1/5R3の塩基配列の決定に用いたプライマーの配列を示す。「C」は相補鎖DNAに対するプライマーであることを示す。

表2

プライマー番号	DNA配列
EX	ATGAGTTTGGTTACAGCTGG (配列番号: 46)
456	C
	AATCTAATGCAGCTCGCCTG (配列番号: 47)
XER	AGTCTTGCTGGGAACAAAGA (配列番号: 48)
678	C
	TCACTTTAGAAGGGGCACAT (配列番号: 49)
801	ACTGTTACTACTTCTGATGC (配列番号: 50)
1192-1161	TCTGATGGTCCCACAGTCTG (配列番号: 51)
1282	C
	GTTGTTTCGCAGCCAGGGAT (配列番号: 52)
1524	CTGAGCATCGTTGGGGGTTT (配列番号: 53)
1449	C
	CCTCATCTCTGTAGAGTGTG (配列番号: 54)

2116		TAGGGAGAAGGATCAGAGCG (配列番号: 55)
1301	C	TCCTCCTTTGACAAATGTCTG (配列番号: 56)
839		TTTCATCATCTACAGCCAGT (配列番号: 57)
1389		TGACACCCTCACTATTGAGC (配列番号: 58)

クローン#32-8-1およびクローン32-8-1/5R3の塩基配列を併せて決定された2819bpの塩基配列を配列番号:59に示す。

【実施例3】 RACEによる32-8-1/5R3cDNAクローンの5'側上流のcDNAクローンのクローニング

5' RACE(Rapid amplification of cDNA End)法により32-8-1/5R3クローンの5'側のcDNAクローンの単離を試みた。cDNAとしてヒト心臓のcDNAライブラリーとヒト胎児肝臓のcDNAライブラリーを用いた。ヒト心臓のcDNAライブラリーからは2.8kb,1.2kbの2種類のクローンを得た。ヒト胎児肝臓のcDNAライブラリーからは1.1kbのクローンを得た。以下にクローニングの手順を示す。

ヒト心臓のcDNAライブラリーはcDNAライブラリーヒト心臓(宝酒造社、カタログ#9604)を用いた。pAP3neo(Genebank Accession No.AB003468)ベクターに挿入されたcDNAを含むプラスミドDNAが形質転換されている大腸菌XL1 Blue-MRF'を常法により培養してアルカリ法によりプラスミドDNAを回収し、そのうちの10ngをテンプレートとして用い、PCRにより5'側のcDNAクローンを得た。反応液は、10ngのcDNA, 5ulの10x Advantage™ KlenTaqバッファー(キット添付のものを使用), 4ulの2.5mM dNTP, 1ulの10uM AP3neo5'プライマー(キット添付のものを使用: 5'-GCCCTTAGGACGCGTAATACGACTC-3' (配列番号: 60)), 1ulの10uM 32-8-1 5' RACEプライマー#686(5'-AGCCAGTATCTGATCTCCGACTTTG-3' (配列番号: 61)), 1ulのAdvantage™ KlenTaqポリメラーゼミックス(東洋紡社、CLK8417-1), 脱イオン水を混合し、50ulとした。パーキンエルマーサーマルサイクラー2400を使ってPCR反応を行った。94度1分、94度5秒および72度4分を5回、94度5秒および70度4分を5回、94度

5秒および68度4分を25回の反応では2.8kb,1.2kbのバンドを検出した。0.8%アガロースゲルにて分離後、該当のバンドを切りだしてQIAquickゲル抽出キット（キアゲン社、28706）にて精製し、pGEM-TベクターシステムI（プロメガ社 A3600）のマニュアルに従いTAクローニングした。2.8kb,1.2kbの2種類のクローンそれぞれ686-1-4,686-1-2と名付けた。クローン686-1-2の配列はクローン686-1-4（配列686-1-4）の配列に含まれており、配列番号：3の1585位よりはじまり同じく2793位にて終わっていた（図7参照）。

ヒト胎児肝臓のcDNAライブラリーとしてマラソンレディーヒト胎児肝臓cDNA（クロンテック社）を用いて5' RACEを行った。反応液は、5ulのcDNA,5ulの10xAdvantage™ KlenTaqバッファ（キット添付のものを使用）,4ulの2.5mM dNTP,1ulの10uM AP1プライマー（キット添付のものを使用：5'-CCATCCTAATACGACTCACTATAGGGC-3'（配列番号：42））,1ulの10uM 32-8-1 5' RACEプライマー#686（5'-AGCCAGTATCTGATCTCCGACTTTG-3'（配列番号：60））,1ulのAdvantage™ KlenTaqポリメラーゼミックス（東洋紡社、CLK8417-1）,33ul脱イオン水を混合し、50ulとした。パーキンエルマーサーマルサイクラー2400を用いてPCR反応を行った。94度1分、94度5秒および72度6分を5回、94度5秒および70度6分を5回、94度5秒および68度6分を25回の反応では鮮明なバンドを検出することはできなかった。さらに反応液を50倍に希釈し、そのうちの5ulと5ulの10xAdvantage™ KlenTaqバッファ（キット添付のものを使用）,4ulの2.5mM dNTP,1ulの10uM AP2プライマー（キット添付のものを使用：5'-ACTCACTATAGGGCTCGAGCGGC-3'（配列番号：44））,1ulの10uM 32-8-1 5' RACEネステッドプライマー#FLN（5'-ATTTTCACTTTAGAAGGGGCACAT-3'（配列番号：62））,1ulのAdvantage™ KlenTaqポリメラーゼミックス（東洋紡社、CLK8417-1）,33ulの脱イオン水を混合し、50ulとした。94度1分、94度5秒および72度6分を5回、94度5秒および70度6分を5回、94度5秒および68度6分を15回の反応でネステッドPCRを行い、約1.1kbのバンドを得た。0.8%アガロースゲルにて分離後、該当のバンドを切りだしてQIAquickゲル抽出キット（キアゲン社、28706）にて精製し、pGEM-Tベクタ

ーシステムI(プロメガ社、A3600)のマニュアルに従いTAクローニングを行った。これにより3種類のクローンを得て、HFL#5、HFL#12、HFL#6と名付けた。HFL#5、HFL#12は配列番号：3の塩基配列の1357位から、HFL#6は配列番号：3の塩基配列の1377位から始まり、RACEに用いたプライマー#FLNの配列までを含んでいた(図7参照)。

塩基配列の決定は前述の方法に従い、ダイターミネーターサイクルシーケンシングFSレディーリアクションキット(Dye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction kit/パーキンエルマー社、Catalog #402122)を用いたサイクルシーケンス法を利用して行った。これまでに決定していた配列と新規に決定した配列を結合したものを配列番号：3に示す。また、図3に9つのPDZドメインの配列を並べて示した。なお、サイクルシーケンス法による塩基配列の決定に用いたプライマーを表3に示す。

表3

プライマー番号	DNA配列
686A	GGCATAACTTTACTTACTTG (配列番号：63)
686B	ATCTACTAAGTCAGCATCAT (配列番号：64)
686C	ATTTGCAGGTGTGTAGTCAT (配列番号：65)
686D	TTCCTTCTGTGCTACCCGAT (配列番号：66)
686E	GGACTATCTTCCAGAACATG (配列番号：67)

【実施例4】 「38-2-1」遺伝子がコードするタンパク質に相同性を有するタンパク質の検索

BLASTN検索およびBLASTP検索の結果、2703bpからなる「Mus musculus 90RF binding protein 1 (9BP-1) mRNA, partial cds.」(LOCUS: MMAF000168, ACCESSI

ON: AF000168) が相同性のある遺伝子として検出された。この遺伝子の登録記載日は18-MAY-1997であった。「38-2-1」遺伝子がコードするタンパク質(配列番号: 1に記載のアミノ酸配列の847位以降アミノ酸配列)とAF000168のアミノ酸配列を整列したものを図1に示す。なお、図中には配列番号: 1に記載のアミノ酸配列の847位のアミノ酸を「1番目」としてそれ以降のアミノ酸配列の比較が示してある。

また、7516bpからなる「*Rattus norvegicus* mRNA for multi PDZ domain protein」(LOCUS: RNMUPP1, ACCESSION: AJ001320)および1768bpからなる「*Homo sapiens* mRNA for multi PDZ domain protein」(LOCUS: HSMUPP1, ACCESSION: AJ001319)が相同性のある遺伝子として検出された。これらの遺伝子の登録記載日は26-MAR-1998であった。「32-8-1」遺伝子がコードするタンパク質(配列番号: 1に記載のアミノ酸配列の921位以降のアミノ酸配列)とAJ001319のアミノ酸配列を整列したものを図2に示す。「32-8-1」遺伝子がコードするタンパク質(配列番号: 1に記載のアミノ酸配列)とAJ001320のアミノ酸配列を整列したものを図3および図4に示す。

【実施例5】ノーザンブロッティングによる発現の組織特異性の解析

クロンテックヒト組織ノーザン(MTN)プロット(Catalog #7760-1)、ヒト組織ノーザン(MTN)プロットIV(Catalog #7766-1)を用いて遺伝子発現の組織特異性を解析した。ノーザンプロットは常法にて従い、BamH I-Xba I断片(配列番号: 3に記載の3709位から4337位)をプローブとして用い(プローブの位置は図7参照)、メガプライムDNAラベリングキット(アマシャム社、catalog RPN1607)を用いて25 ngのDNA断片をアルファ³²P dCTPでラベルした。MTNプロットとMTNプロットIVはExpressHybハイブリダイゼーション溶液(クロンテック社、Catalog 8015-2)5mlにて68°C30分間プレハイブリダイゼーションを行い、 1×10^7 cpmのラベルされたプローブを同じくExpressHybハイブリダイゼーション溶液5ml(2×10^6 cpm/ml)にて68°C、2時間ハイブリダイズさせた。2xSSC(0.3M NaCl、0.03Mクエン酸ナトリウム

(pH7.0))/0.05%SDSを用いて室温で10分3回フィルターを洗浄し、さらに0.1XSSC/0.1%SDSにて50°Cで15分2回洗浄した後、FUJIイメージングプレートにて1晩感光させ、FUJI BAS2000にて解析した。図5に示すように組織としては、心臓、胎盤、骨格筋、胎児脳、胎児肺、胎児腎臓、小腸、膀胱、胃、前立腺、Hela細胞S3、肺癌A549細胞、黒色腫G361細胞で約8kbの転写物の高い発現を同定したが、肺、およびリンパ球系の組織（脾臓、胸腺）、細胞株（プロットCのレーン1、3、4、5、6）での発現は無いか低かった。心臓、肝臓、腎臓、胎児肝臓においては約5.5kbの転写物が主に発現されていた。

また、同様に、NdeI 1.2Kb-#1プローブ（配列番号：3の1から1091位）（プローブの位置は図7参照）を用いて、ノーザンブロット解析を行った。その結果、5.5kbの転写物のバンドが検出されなかった（図6）。この事実と胎児肝臓から5' RACEによる5'末端のcDNAをクローニングしたところ心臓で発現している転写物の5'末端から1357、1377塩基下流からの配列しか含んでいなかったこと（図7）を考え合わせると、心臓と肝臓で転写開始部位が異なるために転写物の長さに相違が生じたと考えられる。したがって、肝臓から発現される32-8-1遺伝子がコードするペプチドは1396番目の塩基から始まるATGが最初のメチオニンをコードしていることが予想され、心臓で発現している転写物が1373アミノ酸をコードしているのに対して、肝臓からの転写物は1005アミノ酸をコードし、PDZドメインEを含まず368アミノ酸短いと考えられる。PDZドメインEを含まないことの生物学的な意味合いは現在のところは不明であるが、PDZドメインがタンパク質-タンパク質間の相互作用に重要なドメインであることからこの部位が消失していることにより肝臓細胞で他の組織とは異なるシグナルの制御に関連している可能性が高い。

【実施例6】 32-8-1タンパク質の大腸菌による発現

（1）発現ベクターの構築

GST（グルタチオン-S-トランスフェラーゼ）タンパク質との融合タンパク質として発現させるためにファルマシア社のpGEX-2TK（Genebank Accession U138

51) に32-8-1遺伝子の一部分をGST遺伝子のカルボキシ末端に結合させた。ベクターの構築についてはPCRアプリケーションマニュアル（ベーリンガーマイハイム社）のジ-/トリヌクレオチド スティッキーエンドクローニング法のW.Dietmaierらの方法に従った。pGEX-2TK 1 μ gを10xハイバッファー2 μ l, 20ユニットの制限酵素EcoRI, BamHIで20 μ lの反応液により37度3時間反応させた。QIAquickカラム（キアゲン社）によりマニュアルに従いタンパク質を除去精製し、30 μ lの蒸留水により溶出した。27 μ lを用いて、これに宝酒造社のクレノウ酵素に添付の10xクレノウバッファー(100mM Tris-HCl(pH7.5), 70mM MgCl₂, 1mM DTT)3 μ lと1.5 μ lの2mM dGTPを混合し、4ユニットのクレノウ酵素を添加して室温にて15分間反応させた。75度15分の加熱処理で酵素を失活させた後、再びQIAquickカラム（キアゲン社）によりマニュアルに従いタンパク質を除去精製した。

#32-8-1のDNA 50ngをテンプレートとしてPCR反応にて発現させる32-8-1遺伝子の1112-1373番のアミノ酸をコードする領域を増幅した。増幅反応はKOD DNAポリメラーゼ（東洋紡社）の10Xリアクションバッファー#1を5 μ l、10 μ Mのプライマー502-508(5'-ATCGGGTCCATTCCATTCCAGAGAGG-3' (配列番号：68))と10 μ Mのプライマー758-763E(5'-AATTGTCAAGAGAGAACCATCAAAGTGG-3' (配列番号：69))をそれぞれ5 μ l、2.5mM dNTPを4 μ l、25mM MgCl₂を2 μ l、滅菌水27 μ lを加えて、さらに2.5 μ lのKOD DNAポリメラーゼを混合し、94度2分後、98度15秒、65度2秒、74度30秒の反応を25サイクルで行った。QIAquick PCR精製キットを用いて、マニュアルに従い798bpのPCR産物を精製した。精製PCR断片2 μ lをベーリンガー社の5xT4 DNAポリメラーゼバッファー(330mM Tris-酢酸, pH8.0; 660mM 酢酸カリウム; 100mM 酢酸マグネシウム; 5mM DTT)を7 μ l、2mM dCTP 1.5 μ l, 滅菌水21.5 μ lと混合し、T4 DNAポリメラーゼ 3ユニットを加えて、12度にて30分間反応させた。80度で15分間保温して失活させて、QIAquick PCR精製キットによりマニュアルに従い精製した。1ユニットのT4 DNAリガーゼ（プロメガ社）で添付のバッファー(30mM Tris-HCl(pH7.8), 10mM MgCl₂, 10mM DTT, 1mM ATP)を用いてpGEX-2TKを制限酵素EcoRI, BamHIで消化し、

クレノウ反応させたものとT4 DNAポリメラーゼで処理したPCR産物と15度で一晩連結反応を行い、その反応液で大腸菌DH5アルファを形質転換した。この形質転換体が発現する組み換えタンパク質をGST-PDZ56と名付けた。

同様に、プライマー1-7(5'-ATCGATGGGTAGTAATCACACACAG-3' (配列番号: 70))とプライマー527-532E(5'-AATTGCTATACTGGATCCAGAGAGTGG-3' (配列番号: 71))でクローン32-8-1/5R3をテンプレートとして配列番号: 1のアミノ酸611番から1142番をコードするPCR産物を上述の方法によって作製し、同じ条件にてT4 DNAポリメラーゼで処理し、精製後、pGEX-2TKを制限酵素EcoRI, BamHIで消化し、クレノウ反応させたものと連結反応を行い、その反応液で大腸菌DH5アルファを形質転換した。この形質転換体が発現する組み換えタンパク質をGST-PDZ14と名付けた。

GST-PDZ56を発現する大腸菌の形質転換体は以下の方法により選択した。得られた大腸菌の形質転換体のコロニーを4つ拾い、2ml LB培地(5gバクト-イーストエクストラクト(ディフコ社), 10gバクト-トリプトン(ディフコ社), 10g NaClを蒸留水に溶解して1Lとしたもの)に100ug/mlのアンピシリンを添加した培地で37度で一晩震とう培養し、これを100倍に同じ組成の培地に希釈して、IPTG(イソプロピルチオガラクトシド)を最終濃度0.1mMになるように添加し、37度で3時間振とう培養してそのうちの100ulを15,000回転10秒の遠心操作により沈殿させ、これを10%-20%SDS-ポリアクリルアミドゲルにより解析した。その結果、いずれの形質転換体についてもIPTGにより約55KdaのGST融合タンパク質が誘導発現できたことがクマシー染色により容易に検出できた(図9)。さらにウェスタンブロットによっても抗GST抗体により誘導発現された55Kdaのタンパク質のバンドが確認された(図10)。検出は10%-20%SDS-ポリアクリルアミドゲルにより分離したサンプルをミリボア社のイモビロン-PにBio-Rad社のセミドライプロッターを使って、マニュアルに記載の方法に従って、タンパク質を転写した。このフィルターを5%スキムミルク(ディフコ社製)、2.5% 牛血清アルブミン(シグマ社、A5940)、T-TBS(20mM Tris-HCl (pH7.5), 150mM NaCl, 0.05% Tween20)で4度で一晩ブロッキングし、フ

ファルマシア社のヒツジ抗GST抗体を1000倍に抗体希釈液（1%スキムミルク、0.5%牛血清アルブミン、T-TBS）で希釈し、室温で1時間反応させた後、アルカリフォスファターゼ標識の抗ヒツジIgGを抗体希釈液で1000倍に希釈し、室温1時間反応させ、GST Detection Module（ファルマシア社）で検出した。

GST-PDZ14についても同様に発現を行った。但し、大腸菌DH5ではIPTGによる誘導発現の効率が良くなかったため、宿主細胞としては大腸菌HB101, JM109を使用した。その結果、図11に示すように大腸菌HB101では発現産物の量はあまり多くはなかったが、大腸菌JM109において90KDa付近にGST-PDZ14由来のバンドがよく誘導されていることが判明した。以下の融合タンパク質の発現精製には大腸菌JM109を用いた。

（2）GST融合32-8-1タンパク質の発現と精製

GST融合タンパク質の発現、精製については羊土社の実験医学別冊「新遺伝子工学ハンドブック／編集：村松正實ら」217ページに記載の融合タンパク質の作製の方法に従った。GST-PDZ14, GST-PDZ56はそれぞれ2LのLB培地で培養し、37度で1時間培養したのち、IPTGを最終濃度0.1mMになるように添加し、25度で5時間震とう培養した。7000回転で10分間にて集菌した後、PBS, 1% TritonX-100からなるソニケーションバッファーにて懸濁し、冷却しながらソニケーションを1分間 ずつ5回行った。10,000回転で15分間遠心した、上清をグルタチオンセファロー スのカラムに添付し、PBSでよく洗浄した後、GST Purification Moduleのエリューションバッファー（ファルマシアバイテク社）にて精製を行った。

発現に使用したpGEX-2TKベクター（ファルマシア社）には32-8-1遺伝子を挿入したマルチクローニングサイトの上流にスロンビンプロテアーゼにより認識される「Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser」からなるアミノ酸をコードする領域がインフレームで挿入されているため、この配列を認識してタンパク質を消化できるプロテアーゼであるスロンビンプロテアーゼによりGSTタンパク質に部分を切り放すことができる。このことは32-8-1遺伝子がコードするタンパク質（32-8-1タンパク質）

に対する抗体を作製する際には有効である。グルタチオンセファロースカラムはGSTタンパク質と結合するため、スロンビンプロテアーゼで消化したタンパク質の溶液をグルタチオンセファロースカラムにかけることによって、切り離されたPDZ14、PDZ56の部分のみをグルタチオンセファロースに結合しない分画として精製することができた(図12、13、14)。図12に見られるような約55KdaのGST-PDZ56タンパク質のバンド(レーン11,12)は、スロンビンによる消化により25KdaのGSTタンパク質と約30KdaのPDZ56タンパク質に切断されており(レーン10)、また抗GST抗体を用いたウエスタンブロッティングの結果、抗GST抗体は55Kda、25KdaのGSTタンパク質を含むバンドとのみ反応したため(図13)、確かにPDZ56タンパク質の部分が約30Kdaのバンドとして切り出されていることが判明した(レーン8、9)。同様にしてGST-PDZ14についてもスロンビンの消化により図14にあるように約90KdaのGST-PDZ14は、スロンビンによる消化により25KdaのGSTタンパク質と約65KdaのPDZ14タンパク質の部分とに分離することが可能であるので、以下に示す方法に従い、タンパク質の精製を行った。羊土社の実験医学別冊「新遺伝子工学ハンドブック/編集:村松正實ら」に記載の方法により大腸菌を培養し、ソニケーションをした上清を用いてスロンビンによるタンパク質の消化を行った。詳細な方法についてはGSTジーンフュージョンシステム(ファルマシア社)16ページに記載のスロンビン切断(Thrombin Cleavage)の項に記載されている方法に従い、融合タンパク質1mgあたり10ul(10cleavage unit)のスロンビンを添加して室温で16時間保温することでGST部分とPDZ14またはPDZ56タンパク質部分を切り離し、グルタチオンセファロースのカラム(ファルマシア社)に切断されたGSTタンパク質部分を結合させることでPDZ14 0.56mg またはPDZ56 3.5mgのタンパク質部分をカラムの素通り分画として回収した。

(3) 大腸菌発現抗原によるポリクローナル抗体の作製

ポリクローナル抗体は、精製抗原PDZ14、PDZ56をウサギ2羽ずつに免疫することにより得られた。初回免疫は皮内にウサギ1羽あたりキャリアタンパク質の結合し

た0.5mgのPDZ56または0.22mgのPDZ14を常法により等量のフロインド完全アジュバント(FCA)と混和した抗原エマルジョンとして免疫し、2週間の間隔で0.25mgのPDZ56またはPDZ14を等量のフロインド不完全アジュバント(FICA)と混和した抗原エマルジョンとして皮下にさらに3回の追加免疫をおこなった。抗原に用いたタンパク質をSDS-PAGEにより分離し、PVDF膜(ミリボア社イモビロン-P)に転写後、ウェスタンブロッティングにより反応性を確認した。

(4) ペプチドによるポリクローナル抗体の作製

21アミノ酸のペプチド32-8-1-17(配列番号:72に示す)は岩城硝子社に依頼して合成し、KLH(キーホールリンベットヘモシアニン)タンパク質をキャリアータンパク質としてSulfo-MBS法によりカップリングさせた後、2羽のウサギに免疫した。初回免疫は皮内にウサギ1羽あたりキャリアータンパク質の結合した0.4mgのペプチド32-8-1-17を常法により等量のフロインド完全アジュバント(FCA)と混和した抗原エマルジョンとして免疫し、2週間の間隔で2回目から5回目の免疫を0.2mgのキャリアータンパク質の結合したペプチド32-8-1-17を等量のフロインド不完全アジュバント(FICA)と混和した抗原エマルジョンとして皮下に免疫した。抗体価はペプチド32-8-1-17をコーティングしたELISAプレートを用いて測定し、抗体価が十分上昇したところで抗血清を得た。

(5) ポリクローナル抗体の反応性

ペプチド32-8-1-17、並びにGST融合タンパク質として発現させた後、スロンビンで消化して32-8-1遺伝子産物のみを含むように調製したPDZ14およびPDZ56を、それぞれウサギに免疫して得た抗血清の反応性を、クロンテック社のプロテインメドレイを用いたウェスタンブロッティングにより検出した。具体的には、クロンテック社のプロテインメドレイのうち、ヒト性巣(Testis: T),骨格筋(Skeletal Muscle: Sk),肝臓(Liver: Lv),心臓(Heart: H),脳(Brain: B)の各組織の細胞破碎液100ugを10%-20%SDS-ポリアクリルアミドゲルにより分離し、ミリボア社のイモビロン-PにBio-Rad社のセミドライプロッターを使って、マニュアルに記載

の方法に従って、タンパク質を転写した。このフィルターを5%スキムミルク(ディフコ社)、2.5%牛血清アルブミン(シグマ社、A5940)、T-TBS(20mM Tris-HCl (pH7.5), 150mM NaCl, 0.05% Tween20)で4度で一晩ブロッキングし、各ウサギ抗血清を5000倍に抗体希釈液(1%スキムミルク、0.5%牛血清アルブミン、T-TBS)で希釈し、室温で1時間反応させた後、ビオチン標識の抗ウサギIgを抗体希釈液で1000倍に希釈し、室温1時間反応させ、さらにHRP(ホースラディッシュペルオキシダーゼ)標識のストレプトアビジン-ビオチン複合体(アマシャム社)を2500倍に抗体希釈液で希釈したものと室温で15分反応させた後、T-TBSでよく洗浄し、アマシャム社のECL検出キットを用いてマニュアルに従い化学発光による反応バンドを検出した。その結果、図15に示すように130Kda付近にいずれの抗体とも反応する32-8-1タンパク質由来と思われるバンドが、肝臓組織のサンプルにおいて検出された。

【実施例7】 RACE による686-1-4上流cDNAクローンのクローニング

5' RACE (Rapid amplification of cDNA End)法によりヒト成人心臓よりクローニングした686-1-4よりもさらに5'側の5'上流のcDNAクローンを得ることを試みた。以下に詳細に説明する。

(1) RACE によるcDNA クローンD-2のクローニング

ヒト成人脳のcDNAライブラリーとしてクロンテック社のマラソンレディーヒト脳cDNA (#7400-1)を用いて5' RACE (Rapid amplification of cDNA End)を行った。5' RACEの反応液の組成は、マラソンレディーヒト成人脳cDNA 5ulと10uM プライマー#878(配列 5'-TTTGTGCCCACCAGAGCCAAGTCAG-3' (配列番号:73)), 10uM AP1プライマー(キット添付のものを使用: 配列 5'-CCATCCTAATACGACTCACTATAGGG C-3' (配列番号:42))をそれぞれ1ul, 1ul AdvantageTM KlenTaqポリメラーゼミックス(東洋紡社 CLK8417-1), 33ul 脱イオン水を混合し、50ulとした。サーマルサイクラーを用いたPCRは、95度1分、95度5秒および72度4分を5回、95度5秒および70度4分を5回、95度5秒および68度4分を25回の反応で行ったが、鮮明なバンド

は検出されなかった。そこで反応液を50倍に希釈し、そのうちの5ulと5ul 10x Advantage™ KlenTaqバッファ(キット添付のものを使用), 4ul 2.5mM dNTP, 1ul 10uM AP2プライマー(キット添付のものを使用: 配列 5'-ACTCACTATAGGGCTCG AGCGGC-3' (配列番号: 44)), 1ul 10uM 32-8-1 5' RACEネステッドプライマー#757 (配列 5'-GTGAAAGGGGTAAAGGCTTAGCAAC-3' 配列番号: 74), 1ul Advantage™ KlenTaqポリメラーゼミックス(TOYOBO CLK8417-1), 33ul 脱イオン水を混合し、50ulとした。95度1分、95度5秒および72度4分を5回、95度5秒および70度4分を5回、95度5秒および68度4分を15回の反応でネステッドPCRを行い、約1.8kbのバンドを得た。0.8%アガロースゲルにて分離後、該当のバンドを切りだしてQIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN 28706)にて精製し、pGEM-TベクターシステムI(Promega A3600)のマニュアルに従いTAクローニングした。その結果得られたクローンをD-2と名付けた。

塩基配列の決定は前述の方法に従い、ダイターミネーターサイクルシーケンシングFSレディーリアクションキット(パーキンエルマー社 Catalog #402122)を用いたサイクルシーケンス法にて1776塩基対の塩基配列を決定した。決定した塩基配列は590アミノ酸をコードしていた(配列番号: 75)。

(2) RACEによるcDNA クローン1.2Kb#33のクローニング

クローンD-2の配列に存在するオープンリーディングフレームは、配列番号: 3の配列の781番目の塩基より上流の配列であり、オープンリーディングフレームは閉じておらず、つまり、停止コドンが存在せず、さらに上流にオープンリーディングフレームは続いていると考えられた。そこで、新たにプライマーを作製して5' RACEを行なった。テンプレートとしてクロンテック社のマラソンレディーヒト脳cDNA (#7400-1)を用いて5' RACE (Rapid amplification of cDNA End)を行った。5' RACEの反応液の組成は、マラソンレディーヒト成人脳cDNA 5ulと10uM プライマーB5R-1(5'-GCAGATGGAGAACGGGAACTATGG-3' (配列番号: 73)), 10uM AP1プライマー(キット添付のものを使用: 配列 5'-CCATCCTAATACGACTCACTATAGGGC-3

’ (配列番号 : 42) をそれぞれ1ul, 5ul 10x Advantage™ KlenTaqバッファー(キット添付のものを使用)、4ul 2.5mM dNTP、1ul Advantage™ KlenTaqポリメラーゼミックス(TOYOBO CLK8417-1), 33ul 脱イオン水を混合し、50ulとした。サーマルサイクラーを用いたPCRの条件は95度1分、95度5秒および72度3分を5回、95度5秒および70度3分を5回、95度5秒および68度3分を25回の反応で行ったが、バンドを検出することはできなかった。そこで反応液を50倍に希釈し、そのうちの5ulをテンプレートとしてネステッドPCRを行った。5ul 10x Advantage™ KlenTaqバッファー(キット添付のものを使用)、4ul 2.5mM dNTP、1ul 10uM AP2プライマー(キット添付のものを使用: 配列 5'-ACTCACTATAGGGCTCGAGCGGC-3' (配列番号 : 44)), 1ulの10uM プライマーB5R-2 (5'-GAACGGGAACTATGGGGCTGACAA-3' (配列番号 : 74)), 1ul Advantage™ KlenTaqポリメラーゼミックス(TOYOBO CLK8417-1), 33ul 脱イオン水を混合し、50ulとした。95度1分、95度5秒および72度3分を5回、95度5秒および70度3分を5回、95度5秒および68度3分を15回の反応の結果、約0.8 kbのバンドを得た。0.8%アガロースゲルにて分離後、該当のバンドを切りだしてQIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN 28706)にて精製し、pGEM-TベクターシステムI(プロメガ社 A3600)のマニュアルに従いTAクローニングした。その結果得られたクローンを1.2kb#33と名付けた。前述と同様にして塩基配列を決定した結果、71番目の塩基から始まるATGが最初のメチオニンに相当し、235アミノ酸をコードしていた。最後のアミノ酸アルギニンは、クローンD-2における108番から110番の塩基がコードするアルギニンの位置に相当し、クローンD-2の配列の1番から110番の塩基はクローン1.2kb#33と重なっていた。このため、予想されたオープンリーディングフレームの上流すべてがクローニングできたと考えられた。

(3) 組織による発現量の違いの解析

RT-PCRにより、これまでにノーザンブロットで解析した組織を含む24種類の組織についてのmRNAの発現量の比較を行った。cDNAはクロンテック社より市販されているヒトMTCパネルI (K1402-1), ヒトMTCパネルII (K1421-1), ヒト胎児MTCパ

ネルI (K1425-1)を用いた。図16-Aに示したものは、以下の反応条件によって行ったPCRの結果である。10ulのPreMixTaq (ExTaq TM Version) (TAKARA PR003A), 2ulの2uM 686Dプライマー(配列番号: 66/配列番号: 83の2970~2989位、図17の1~20位に相当する)、2ulの2uM 686Eプライマー(配列番号: 67/配列番号: 83の3635~3654位、図17の666~685位に相当する)、1ulの第一鎖cDNA、5ulの脱イオン水を混合して20ulとして反応を行った。94度5分、「94度15秒、50度30秒、72度30秒」の3ステップのPCR反応を30回行った後、72度7分の伸張反応を行なった。

その結果、脳(1)、胎盤(7)、骨格筋(8)、卵巣(10)、脾臓(14)、精巣(15)、胎児心臓(18)、胎児腎臓(19)、胎児骨格筋(22)において高い発現が見られた。さらに、15ulのPreMixTaq (ExTaq TM Version) (TAKARA PR003A), 3ulの2uM 686Dプライマー(配列番号: 66)、3ulの2uM XEプライマー(配列番号: 15/配列番号: 83の3915~3934位、図17の946~965位に相当する)、1ulの第一鎖 cDNA、8ulの脱イオン水を混合して30ulとして反応を行った。94度5分、「94度15秒、50度30秒、72度1分」の3ステップのPCR反応を30回行った後、72度7分の伸張反応を行なった。図16-Bが示すように750bp、850bp、950bpの3種類の転写物に由来すると考えられるバンドを検出した。図16-A、16-Bともに同じ686Dプライマーを使用しており、686EプライマーとXEプライマーの間に存在する配列の中で3種類のスプライシングが生じ、これにより長さの違う転写物を生じていると思われた。中でも発現量の高かった胎児心臓のPCR産物から3種類のPCR産物をクローニングした。クローニングは、該当のバンドを切りだしてQIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN 28706)にて精製し、pGEM-TベクターシステムI(Promega A3600)のマニュアルに従い行った。

(4) クローンFH750、FH850、FH950の遺伝子配列の解析

クローニングしたPCR産物につき、前述の方法に従い、塩基配列の決定を行った。決定したFH750、FH850、FH950の塩基配列を配列番号: 79、80、81に示す。また、3種類のDNAの配列を整列したものを図17および図18に示す。配列番号731番までは3種類のDNAの配列は同一であるが、FH850は819番目の塩基から配列がFH950とは異

なり、この直前の配列のどこかでスプライシングが起こっていると考えられる。このスプライシングの結果、FH850では819-821番目の配列に終止コドンが生じ、この部位で翻訳が終結することが予想される。

FH750では、FH950の配列の732番から942番がスプライシングして210bpの遺伝子の欠失が生じている。しかしながら、欠失した領域の前後ではFH950の配列と全く同じフレームで翻訳されることが考えられ、FH750型のスプライシングにより生じる転写産物がコードするタンパク質は、FH950型のスプライシングの場合と比較して、70アミノ酸のみが欠失していると考えられる。

1.2kb#33 (配列番号：78) , D-2 (配列番号：75) , 配列番号：3を連結させることにより得られる配列 (図26参照) は、プライマー686DとプライマーXEに挟まれた領域は686-1-4の配列に由来し、FH750と同じ配列であった。このFH750型のスプライシングによって生ずることが想定される転写産物に対応するクローンを32-8-1aと命名した (タンパク質のアミノ酸配列を配列番号：82に、cDNAの塩基配列を配列番号：85に示す)。32-8-1aは2000アミノ酸をコードしうる。また、FH950型のスプライシングによって生ずることが想定される転写産物に対応するクローンを32-8-1b (タンパク質のアミノ酸配列を配列番号：83に、cDNAの塩基配列を配列番号：86に示す) と命名した。32-8-1bは2070アミノ酸をコードしうる。これら2つの遺伝子は13個のPDZ ドメインを有する。また、FH850型のスプライシングにより生じる転写産物はこの領域において終止コドンが挿入されるため1239アミノ酸しかコードできない。これはPDZドメインを7個しか有さないことになる。この転写産物に対応するクローンを32-8-1c (タンパク質のアミノ酸配列を配列番号：84に、cDNAの塩基配列を配列番号：87に示す) と命名した。

なお、「32-8-1b」と「AF00168」 (Mus musculus 90RF binding protein 1 (9 BP-1) mRNA, partial cds.) の配列の比較を図20に、「32-8-1b」と「AJ001319」 (Homo sapiens mRNA for multi PDZ domain protein) の配列の比較を図21に、「32-8-1b」と「AJ001320」 (Rattus norvegicus mRNA for multi PDZ domain pr

otein) の配列の比較を図22から24にそれぞれ示す。また、32-8-1b遺伝子がコードするタンパク質 (配列番号: 83) のPDZドメインの配列を図25に示す。

(6) ウェスタンブロッティングによる高分子量32-8-1b蛋白質の同定

ヒト神経芽細胞腫 (human neuroblastoma) SH-SY5Y細胞、ヒト奇形癌 (teratocarcinoma) NT-2細胞をレチノイン酸で刺激してニューロンに分化させた細胞をSDS-PAGEサンプルバッファーに直接溶解したものを、7.5% SDS-ポリアクリルアミドゲルの電気泳動で分離し、ミリボア社のイモビロン-PにBio-Rad社のセミドライブロッターを使って、マニュアルに記載の方法に従って、蛋白を転写した。このフィルターを5%スキムミルク(Difco社製)、2.5% 牛血清アルブミン(Sigma A5940)、T-TBS (20mM Tris-HCl (pH7.5), 150mM NaCl, 0.05% Tween20)で4度で一晩ブロッキングし、各ウサギ抗血清を5000倍に抗体希釈液 (1%スキムミルク、0.5% 牛血清アルブミン、T-TBS) で希釈し、室温で1時間反応させた後、ビオチン標識の抗ウサギIgを抗体希釈液で1000倍に希釈し、室温1時間反応させ、さらにHRP (ホースラディッシュペルオキシダーゼ) 標識のストレプトアビジン-ビオチン複合体 (アマーシャム社) を2500倍に抗体希釈液で希釈したものと室温で15分反応させた後、T-TBSでよく洗浄し、アマーシャム社のECL検出キットを用いてマニュアルに従い化学発光による反応バンドを検出した。図19に示すように、SH-SY5Y, NT-2とともにペプチド32-8-1-17に対するウサギ抗血清#1、およびGST融合蛋白質として発現しスロンピンで消化し32-8-1遺伝子産物のみを含むようにしたPDZ56を免疫したウサギの抗血清#3Dのいずれの抗血清においても250Kdaよりも分子量の大きい蛋白質を検出した。32-8-1b蛋白質が全長2070アミノ酸をコードすることが予想されることとこの分子量の大きさは一致する。

産業上の利用の可能性

本発明のタンパク質および遺伝子を利用することにより、本発明のタンパク質におけるPDZドメインに結合するタンパク質およびその遺伝子を単離することが可

能となった。PDZドメインを有するタンパク質はこれに結合するタンパク質に作用して、細胞増殖、細胞周期、癌化、アポトーシス、細胞接着等に関連したシグナル伝達において機能していることが報告されている。このため、本発明のタンパク質やこれと相互作用するタンパク質とこのようなシグナル伝達との関係が解明されれば、これらタンパク質やその遺伝子を標的として上記細胞増殖などに関連する疾患の治療や診断が可能となると考えられ、これらタンパク質やその遺伝子は治療薬や診断薬の開発などにおいて有用である。

請求の範囲

1. 配列番号：1、2、82、83または84に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質。
2. 配列番号：1、2、82、83または84に記載のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失、および／もしくは付加したアミノ酸配列からなり、PDZドメインに特徴的な他のタンパク質との親和性を有するタンパク質。
3. 請求項1または2に記載のタンパク質と、少なくとも1つの抗体認識部位を含むタンパク質もしくはペプチド、からなる融合タンパク質。
4. 請求項1から3のいずれかに記載のタンパク質をコードするDNA。
5. 配列番号：2に記載の塩基配列からなるDNAもしくはその一部に対するアンチセンスDNA。
6. 請求項4に記載のDNAを含むベクター。
7. 請求項4に記載のDNAを発現可能に保持する形質転換体。
8. 請求項7に記載の形質転換体を培養する工程を含む、請求項1から3のいずれかに記載のタンパク質の生産方法。
9. 請求項1から3のいずれかに記載のタンパク質に被検タンパク質を接触させ、これらタンパク質に結合するタンパク質を選択する工程を含む、請求項1または2に記載のタンパク質に結合するタンパク質のスクリーニング方法。
10. 請求項1または2に記載のタンパク質に被検遺伝子の遺伝子産物を接触させ、請求項1または2に記載のタンパク質に結合する遺伝子産物に対応する遺伝子を選択する工程を含む、請求項1または2に記載のタンパク質に結合するタンパク質をコードする遺伝子のスクリーニング方法。
11. 請求項1または2に記載のタンパク質に結合するタンパク質。
12. 請求項9に記載の方法により単離しうる、請求項11に記載のタンパク質。

13. 請求項1または2に記載のタンパク質に結合するタンパク質をコードする遺伝子。
14. 請求項10に記載の方法により単離しうる、請求項13に記載の遺伝子。
15. 請求項1または2に記載のタンパク質に結合する抗体。

1 / 2 6

☒ 1

848 FISLLKTAKMTVKLTIHAENPDSQAVPSAAGAASGEKKNSSQSLMVPQSG 897
||||| : ||| |||. ||:|. ||. ||
2 FISLLKTAKATVKLIVRAENPACPAVPSSAVTVSGERKDNSQTPAVP... 48

898 SPEPESIRNTSRSSSTPAIFASDPATCPIIPGCETTIEISKGRGLGLSIV 947
.: | | .|||||:|||||:|||||:|||||
49 APDLEIPSTSRSSSTPAVFASDPATCPIIPGCETTIGVSKGQTGLGLSIV 98

948 GGSOTLLGAFIIEVYEEGAACKDGRWAGDQILEVNGIDLKATHDEAI 997
||||| |||||
99 GGSOTLLGAFIIEVYEEGAACKDGRWAGDQILEVNGIDLKATHDEAI 148

998 NVLRQTPQRVRLTYRDEAPYKEEEVCDLTIE..LQKPGKGLGLSIVG 1045
|||||:|||||:||||| ||| |||:|||||
149 NVLRQTPQRVRLTYRDEAPYKEEDVCDTFTIELQLQKRPKGKGLGLSIVG 198

1046 KRNDTGVFVSDIVKGGIADPDGRLIQGDQILLVNGEDVRNASQEAVAALL 1095
||||| |||:|||||:|||||:|||||
199 KRNDTGVFVSDIVKGGIADADGRLMQGDQILMVNGEDVRHATQEAVAALL 248

1096 KCSLGTVTLEVGRKAGPFHSERRPSQTSQVSEGLSSFTFPLSGSSTSE 1145
||||| |||:|||||:||||| ||| ||| |||
249 KCSLGAVTLEVGRVKAAPFHSERRPSQSSQVSEGLSSFTFPLSGINTSE 298

1146 SLESSSKNALASEIQGLRTVEMKKGPTDSLGISIAGGVGSPGLDVPIFI 1195
|||.||||| |||. ||| |||:|||||
299 SLESNSKNALASEIQRLRTVEIKGPADSLGLSIAGGVGSPGLDVPIFI 348

1196 AMMHPTGVAAQTQKL RVGDRIVTICGTSTEGMHTHTQAVNLLKNASGSIEM 1245
||||| |||||:|||||:|||||
349 AMHPNGVAAQTQKL RVGDRIVTICGTSTDGMHTHTQAVNLMKNASGSIEV 398

1246 QVVAGGDVSVVTGHHQEPASSLSFTGLTSTSIFQDDLGPQCKSITLER 1295
||||| || |. |. |||||. || ||||| |. |||:|
399 QVVAGGDVSVVTGHHQELANPCLAFGLTSSSIFPDDLGPQCKSITLDR 448

1296 GPDGLGFSIVGGYGSPHGDLPYVKTVFAKGAASEDGRKRGDQIIAVNG 1345
||||| |||||
449 GPDGLGFSIVGGYGSPHGDLPYVKTVFAKGAASEDGRKRGDQIIAVNG 498

1346 QSLEGVTHEEAVAILKRTKGTVTLMVLS 1373
|||||
499 QSLEGVTHEEAVAILKRTKGTVTLMVLS 526

2 / 2 6

☒ 2

921 ATCP IIPGCETTIEISKGR TGLGLSIVGGS DTLGAFI IHEVYEEGAACK 970
|||||
1 ATCP IIPGCETTIEISKGR TGLGLSIVGGS DTLGAI IHEVYEEGAACK 50
971 DGRLWAGDQILEVNGIDL RKATHDEAINVLRQTPQRVRL TLYRDEAPYKE 1020
|||||
51 DGRLWAGDQILEVNGIDL RKATHDEAINVLRQTPQRVRL TLYRDEAPYKE 100
1021 EEVCDTLTIELQKKPGKGLGLSIVGKRNDTG VVSDIVKGGIADPOGR LI 1070
|||||
101 EEVCDTLTIELQKKPGKGLGLSIVGKRNDTG VVSDIVKGGIADADGR LM 150
1071 QGDQILLVNGEDVRNASQEAVAALLKCSLGTVTLEVGR I KAGPFHSERRP 1120
|||||
151 QGDQILMVNGEDVRNATQEAVAALLKCSLGTVTLEVGR I KAGPFHSERRP 200
1121 SQT SQVSEGLSSFTFPLSGSSTSESLESSSKNALASEIQGLRTVEMKK 1170
|||
201 SQSSQVSEGLSSFTFPLSGSSTSESLESSSKNALASEIQGLRTVEMKK 250
1171 GPTDSLGISIAGGVGSP LGDVP IFIAMMHPTGVAAQTQKL RVGDRIVTIC 1220
|||||
251 GPTDSLGISIAGGVGSP LGDVP IFIAMMHPTGVAAQTQKL RVGDRIVTIC 300
1221 GTSTEGMTH TQAVNLLKNASGSIEMQVVAGGDVSVVTGHHQEPASSSLSF 1270
|||||
301 GTSTEGMTH TQAVNLLKNASGSIEMQVVAGGDVSVVTGHHQEPASSSLSF 350
1271 TGLTSTSIFQDDLGP PQCKSITLERGPDGLGFSIVGGYGS PHGDLPIYVK 1320
|||||
351 TGLTSSSIFQDDLGP PQCKSITLERGPDGLGFSIVGGYGS PHGDLPIYVK 400
1321 TVFAKGAASEDGRLKRGDQIIAVNGQSLEGVTHEEAVAILKRTKGTVTLM 1370
|||||
401 TVFAKGAASEDGRLKRGDQIIAVNGQSLEGVTHEEAVAILKRTKGTVTLM 450
1371 VLS 1373
|||
451 VLS 453

图 3

401 GLGKIVRSIIHGGAISROGRIAGDCILSINEESTISVTNAQARAMLRH 450
 1015 GLGKIVRSIIHGGAISROGRIAGDCILSINEESTISVTNAQARAMLRH 1064
 451 SLIGPDIKITYPAHLEEFKISLGGQSGRWALDIFSSYTGROIPELPE 500
 1065 SLIGPDIKITYPAHLEEFKISLGGQSGRWALDIFSSYTGROIPELPE 1114
 501 REEGEESELQNTAYSNWQPRVELWREPSKSLGISVGGRCMGSRSL 550
 1115 REEGEESELQNTAYSNWQPRVELWREPSKSLGISVGGRCMGSRSL 1164
 551 NGEVNRGIFIKHVLDPSPAGKNGTLKPGDRIVE..... 583
 1165 NGEVNRGIFIKHVLDPSPAGKNGTLKPGDRIVEVDGMDLRDASHEQAVEA 1214
 584 ...APQSESEPEKAPLCVPPPPSAFAENGSDHTOSSASKISQDVDK 630
 1265 SDKAPQSESESEKATLCSPSSPSVSEMSDYAQPASATTVAEDDK 1314
 631 DEFYSWKNTIRERYGTLTGLHMLEKHSGLGLSLAGNKORSRMSVFI 680
 1315 DEFYSWKNTIRERYGTLTGLHMLEKHSGLGLSLAGNKORTKMSVFI 1364
 681 VGIDPNGAAGKGRQLJADELLEINGQILYGRSHQWASSIIKCAPSKVKI 730
 1365 VGIDPTGAAGRDLQJADELLEINGQILYGRSHQWASSIIKCAPSKVKI 1414
 731 IFIRNKDQVNMVCPGNAVEPLPSKSENLOKQKETEPTVTTSOAADVLSS 780
 1415 IFIRNKDQVNMVCPGNAVEPLPSKSENLOKQKETEPTVTTSOAADVLSS 1464

4 / 26

4

```

781 FKWQHLELPKQGGGLGIAISEEDTLGVLKSLTEHGVAATDRLKVG 830
    || ||||| ||||| ||||| || ||||| || ||||| ||
1465 LTVYHLELPKQGGGLGIAICEEDTLNGVTKSLTERGGAADRLKPGD 1514
    || ||||| ||||| ||||| || ||||| || ||||| ||
831 QILLAVDEIVVGYPIEKFTSLKTKAKMTVKLTHAENPDSQAVPSAAGAA 880
    .|||||: || ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1515 RILAVDELVAGCPIEKFTSLKTKAKTKLTVGAENPGCAVPSAAVTA 1564
    || ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
881 SGEKNSSQSLMVPQSGPEPESIRNTSRSSIPAIFASDPATCPIPGCE 930
    ||||: ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1565 SGERKSSQTPAVP...APDLEPIPSTSRSSIPAIFASDPATCPIPGCE 1611
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
931 TTIEISKGRITGLSIVGSDTLGAFTHIEVYEEGAACKDGRWAGDQI 980
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1612 TTIEISKGRITGLSIVGSDTLGAFTHIEVYEEGAACKDGRWAGDQI 1661
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
981 LEVNGIDLKATHDEAINVLRTQPRVRLTLRYDEAPYKEEVCOTLTIE 1030
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1662 LEVNGIDLKATHDEAINVLRTQPRVRLTLRYDEAPYKEEVCOTLTIE 1711
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1031 LQKKPKGLGLSIVGKRNDTGVFSDIVKGGIADPDGRLIQDQILLVNG 1080
    ||||: ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1712 LQKRPKGLGLSIVGKRNDTGVFSDIVKGGIADADGRLMQDQILLVNG 1761
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1081 EDVRNASQEAVALKCSLGTVTLEVGRIKAGPHSERRPSQTSQVSEGS 1130
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1762 EDVRNATQEAVALKCSLGTVTLEVGRIKAGPHSERRPSQTSQVSESS 1811
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1131 LSSFTPLSGSSTSESLESSKKNALASEIQGLRTVEHKGPDSLGISI 1180
    ||||| || || ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1812 LSSFSLPRSGIHTSESSESSAKKNALASEIQGLRTVEIKKGPADALGSI 1861
    ||||| || || ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||

```

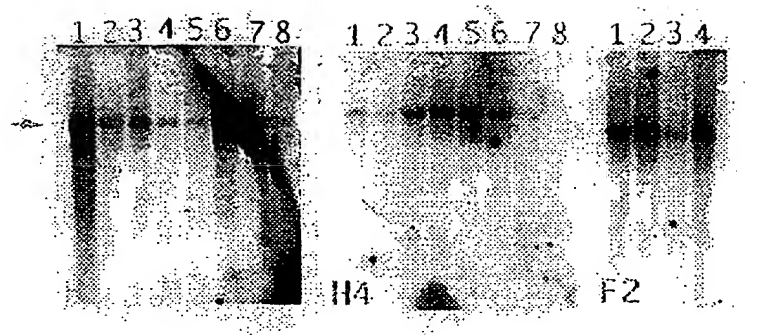
```

1181 AGGVGSPGLGDPVTFIAWHPTGVAAQTQKLRVGDRLVTTCGTSTEGMTHT 1230
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1862 AGGVGSPGLGDPVTFIAWHPTGVAAQTQKLRVGDRLVTTCGTSTEGMTHT 1911
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1231 QAVNLLKNASGSIEWQVWAGGDYSVVTGHHQEPASSLSFTGLTSTSIQ 1280
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| || || ||||| ||...||
1912 QAVNLLKNASGSIEWQVWAGGDYSVVTGHHQELANPCLAFTGLTSTSIQ 1961
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1281 DDLGPPQCKSITLERGPDGLGFSIVGGYSGPHGDLPIYKTVFAKGAASE 1330
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1962 DDLGPPQCKSITLERGPDGLGFSIVGGYSGPHGDLPIYKTVFAKGAASE 2011
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
1331 DGRLLKRGDQITAVNGQSLEGVTHEEAVAILKRTKGTVTLWVLS 1373
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||
2012 DGRLLKRGDQITAVNGQSLEGVTHEEAVAILKRTKGTVTLWVLS 2054
    ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||

```

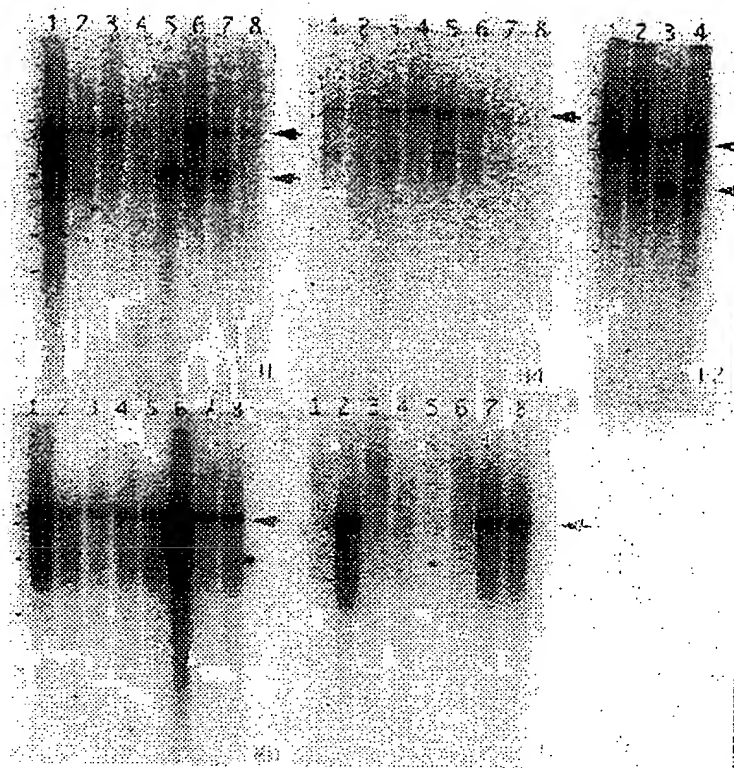
5 / 26

図 5



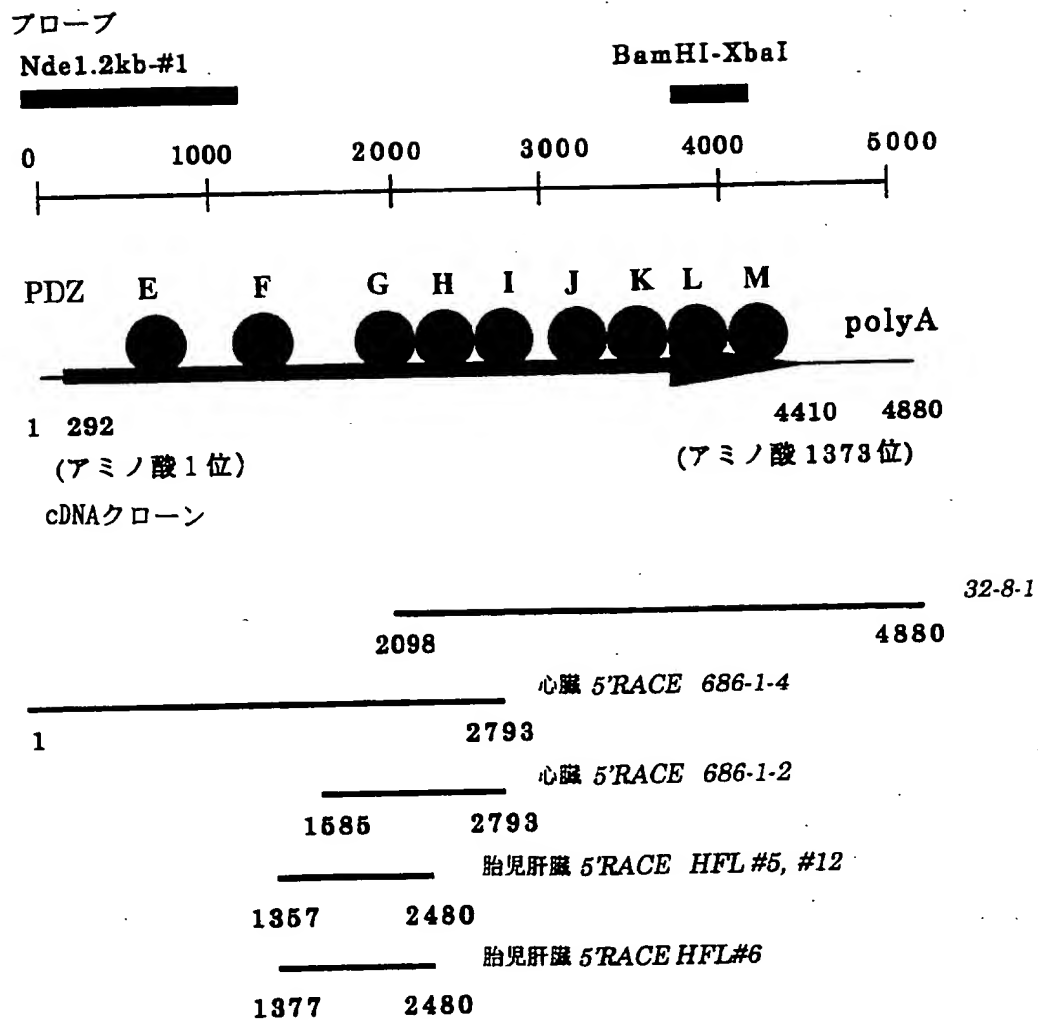
6 / 26

図 6



7/26

図 7



8 / 2 6

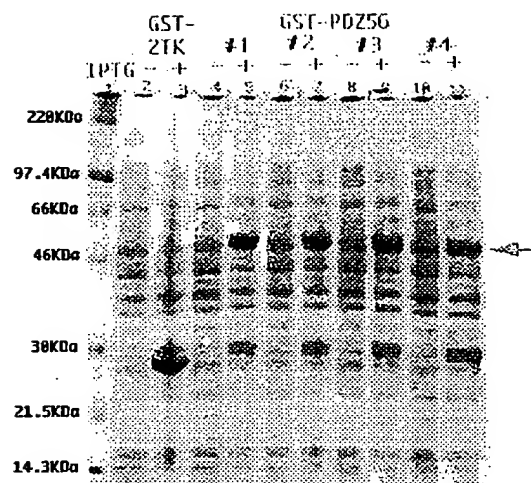
☒ 8

	1				50
PDZ-E	AGIQHIELE.	KGSKGLGFSI	LDYQD.....	PIDPASTVII	IRSLVPGGIA
PDZ-F	QNVSKESFER	TINIAGNSS	LGMTV.....	SANKDGLGMI	VRSI IHGGAI
PDZ-G	NQPRRVELWR	EPSKSLGISI	VGGRGMSRL	SNGEVMRGIF	IKHVLEDSPA
PDZ-H	GELHMIELEK	GHS. GLGLSL	AGNKD.....	RSR. M..SVF	IVGIDPNGAA
PDZ-I	KNVQHLELPK	DQG. GLGIAI	SEEDTLSGVI	IKSLTEHGVA
PDZ-J	GCETTIEISK	GRT. GLGLSI	VGGSD.....	TLL. G..AFI	IHEVYEEGAA
PDZ-K	CDTLTIELQK	KPGKGLGLSI	VGKRN.....DTGVF	VSDIVKGGIA
PDZ-L	QGLRTVEMKK	GPTDSLGISI	AGGVG.....	SPL. GDVPIF	IAMMHPTGVA
PDZ-M	PQCKSITLER	GP. DGLGFSI	VGGYG.....	SPH. GDLPIY	VKTVFAKGAA

	51				96
PDZ-E	EKDGRLLPGD	RLMFVNDVNL	ENSSLEEAVE	ALKGAPSGTV	RIGVAK
PDZ-F	SRDGRIAIGD	CILSINEEST	ISVTNAQARA	MLRRHSLIGP	DIKITY
PDZ-G	GKNGTLKPGD	RIVEAPSQSE	SEPEKAPLCS	VPPPPPSAFA	EMGSDH
PDZ-H	GKDGRLLQIAD	ELLEINGQIL	YGRSHQNASS	IIKCAP. SKV	KIIFIR
PDZ-I	ATDGRLLKVG	QILAVDDEIV	VGYPKEKFIS	LLKTAKM. TV	KLTIHA
PDZ-J	CKDGRLLWAGD	QILEVNGIDL	RKATHDEAIN	VLQOTP. QRV	RLTLYR
PDZ-K	DPDGRLLIQGD	QILLVNGEDV	RNAS. QEAVA	ALLKCSLGTV	TLEVGR
PDZ-L	AQTQKL RVGD	RIVTICGTST	EGMTHTQAVN	LLKNAS. GSI	EMQVVA
PDZ-M	SEDGRLLKRGD	QIIAVNGQSL	EGVTHEEAVA	ILKRTK. GTV	TLMVLS

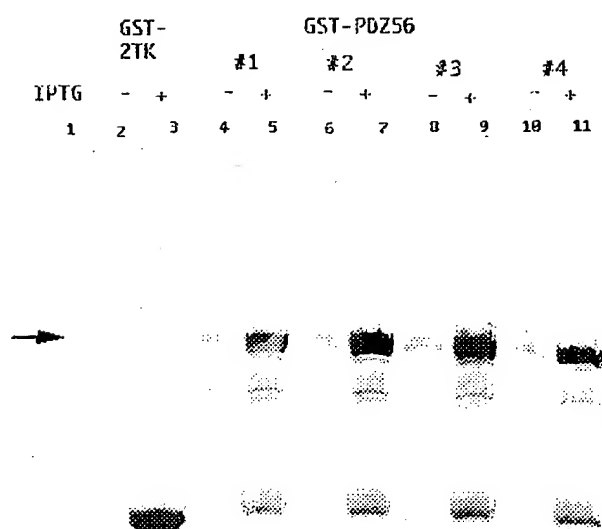
9 / 26

9



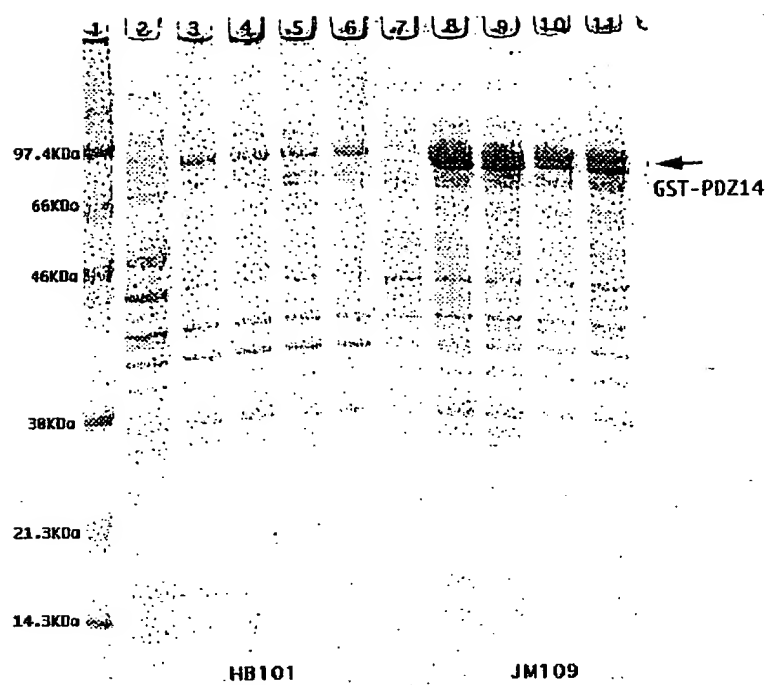
10/26

FIG 10



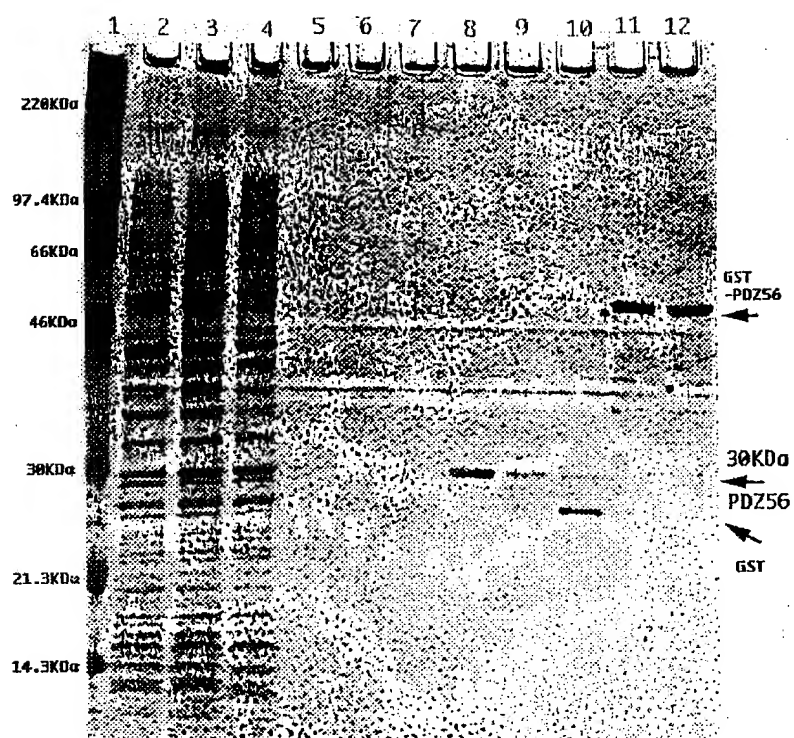
1 1 / 2 6

图 11



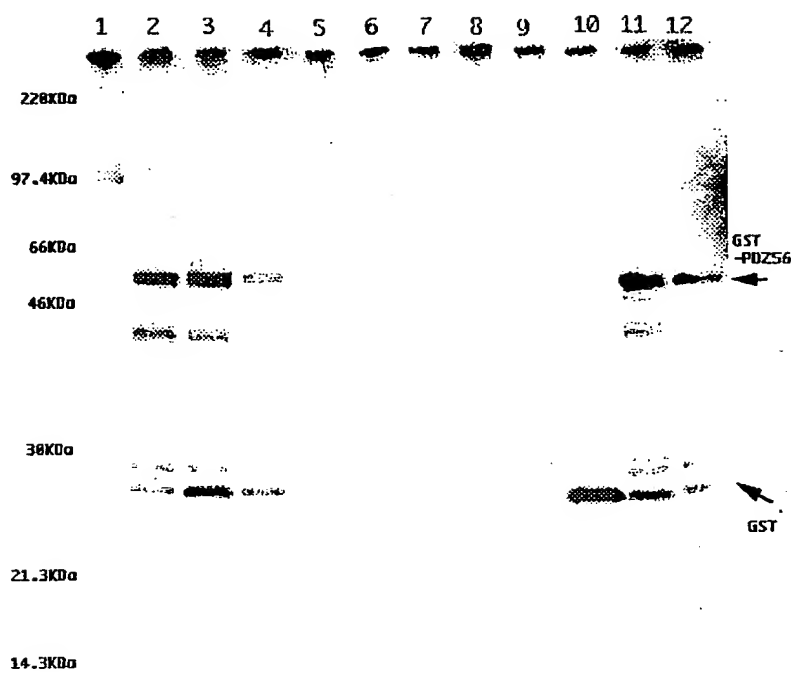
12 / 26

12



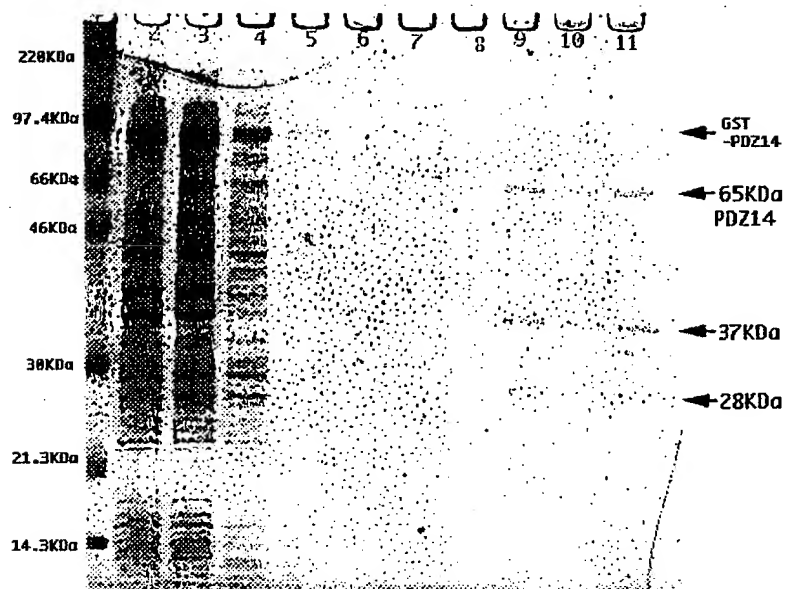
13/26

図 13



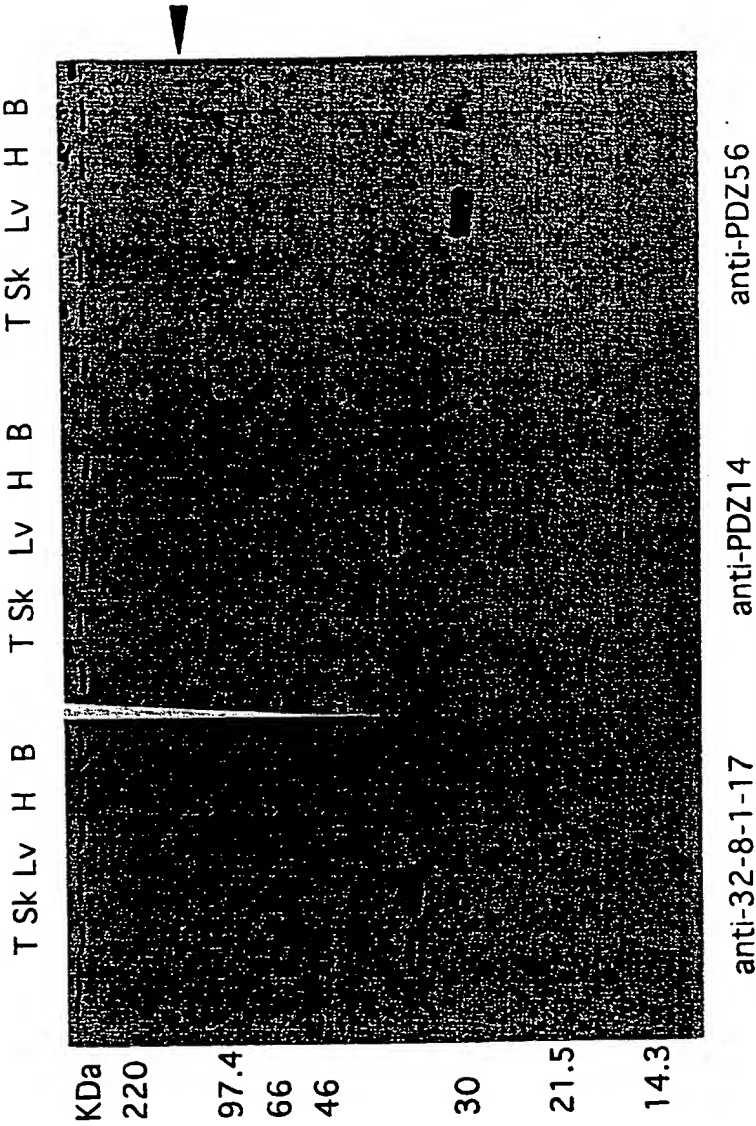
14/26

14



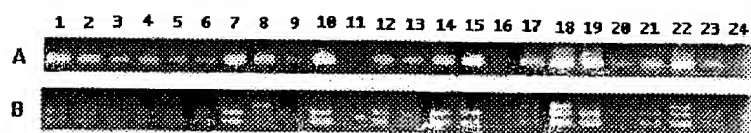
15 / 26

15



16/26

16



17/26

☒ 17

351
 FH750 ATAMAAATTA CTTATGTGCC TCGAGAACAT TTGAGAGAGT TCAAAATAG 400
 FH850 ATAMAAATTA CTTATGTGCC TCGAGAACAT TTGAGAGAGT TCAAAATAG
 FH950 ATAMAAATTA CTTATGTGCC TCGAGAACAT TTGAGAGAGT TCAAAATAG
 401
 FH750 CTTCGGACAA CAATCTGGAA CAGTAATGGC ACTGGATATT TTTTCTTCAT 450
 FH850 CTTCGGACAA CAATCTGGAA CAGTAATGGC ACTGGATATT TTTTCTTCAT
 FH950 CTTCGGACAA CAATCTGGAA CAGTAATGGC ACTGGATATT TTTTCTTCAT
 451
 FH750 ACACGGCAG AGACATTTCCA GAATTACCAG AGCGAGAGCA GCGAGAGCGT 500
 FH850 ACACGGCAG AGACATTTCCA GAATTACCAG AGCGAGAGCA GCGAGAGCGT
 FH950 ACACGGCAG AGACATTTCCA GAATTACCAG AGCGAGAGCA GCGAGAGCGT
 501
 FH750 GAAGAAAGCG AACTTCAAAA CACAGCATAT AGCAATTGCA ATCAGCCACG 550
 FH850 GAAGAAAGCG AACTTCAAAA CACAGCATAT AGCAATTGCA ATCAGCCACG
 FH950 GAAGAAAGCG AACTTCAAAA CACAGCATAT AGCAATTGCA ATCAGCCACG
 551
 FH750 GCGGCTGCA CTCTGGAGAG AACCAAGCAA ATCCTTAGGC ATCAGCATTC 600
 FH850 GCGGCTGCA CTCTGGAGAG AACCAAGCAA ATCCTTAGGC ATCAGCATTC
 FH950 GCGGCTGCA CTCTGGAGAG AACCAAGCAA ATCCTTAGGC ATCAGCATTC
 601
 FH750 TTGCTGGACG AGCGATCGCG AGTCGGCTAA CCAATGAGCA AGTGATGACG 650
 FH850 TTGCTGGACG AGCGATCGCG AGTCGGCTAA CCAATGAGCA AGTGATGACG
 FH950 TTGCTGGACG AGCGATCGCG AGTCGGCTAA CCAATGAGCA AGTGATGACG
 651
 FH750 GGCATTITCA TCAAAACATCT TCTCGAAGAT AGTCCAGCTC GCAAAATGCG 700
 FH850 GGCATTITCA TCAAAACATCT TCTCGAAGAT AGTCCAGCTC GCAAAATGCG
 FH950 GGCATTITCA TCAAAACATCT TCTCGAAGAT AGTCCAGCTC GCAAAATGCG

1
 FH750 TTCTTTCTGT GCTACCCGAT TCAGCTGGAA AGGCTCTGCA GTACCTGCTT 50
 FH850 TTCTTTCTGT GCTACCCGAT TCAGCTGGAA AGGCTCTGCA GTACCTGCTT
 FH950 TTCTTTCTGT GCTACCCGAT TCAGCTGGAA AGGCTCTGCA GTACCTGCTT
 51
 FH750 GAACAGAGCT CCTGCGCTC TAATGCTGAC TGTCTCATGC TTCAAAATCT 100
 FH850 GAACAGAGCT CCTGCGCTC TAATGCTGAC TGTCTCATGC TTCAAAATCT
 FH950 GAACAGAGCT CCTGCGCTC TAATGCTGAC TGTCTCATGC TTCAAAATCT
 101
 FH750 ATCTAAGAA TCTTTTGAAA GGAATATTAA TATAGCAAAA GGCATTTCTA 150
 FH850 ATCTAAGAA TCTTTTGAAA GGAATATTAA TATAGCAAAA GGCATTTCTA
 FH950 ATCTAAGAA TCTTTTGAAA GGAATATTAA TATAGCAAAA GGCATTTCTA
 151
 FH750 GCGTAGGAAT GACAGTTAGT GCTAATAAAG ATGCGTTGCG GATGATCGTT 200
 FH850 GCGTAGGAAT GACAGTTAGT GCTAATAAAG ATGCGTTGCG GATGATCGTT
 FH950 GCGTAGGAAT GACAGTTAGT GCTAATAAAG ATGCGTTGCG GATGATCGTT
 201
 FH750 CGAAGCATTA TTCAATGAGG TCCATTAGT CGAGATGCGC GCAATTGCCAT 250
 FH850 CGAAGCATTA TTCAATGAGG TCCATTAGT CGAGATGCGC GCAATTGCCAT
 FH950 CGAAGCATTA TTCAATGAGG TCCATTAGT CGAGATGCGC GCAATTGCCAT
 251
 FH750 TCGGGAAGTGC ATCTTGTTCA TTAATGAAGA GTCTACCATC AGTGTAAACCA 300
 FH850 TCGGGAAGTGC ATCTTGTTCA TTAATGAAGA GTCTACCATC AGTGTAAACCA
 FH950 TCGGGAAGTGC ATCTTGTTCA TTAATGAAGA GTCTACCATC AGTGTAAACCA
 301
 FH750 ATGCCCAGGC ACCAGCTATG TTGAGAGAC ATTCTCTCAT TGGCCCTGAC 350
 FH850 ATGCCCAGGC ACCAGCTATG TTGAGAGAC ATTCTCTCAT TGGCCCTGAC
 FH950 ATGCCCAGGC ACCAGCTATG TTGAGAGAC ATTCTCTCAT TGGCCCTGAC

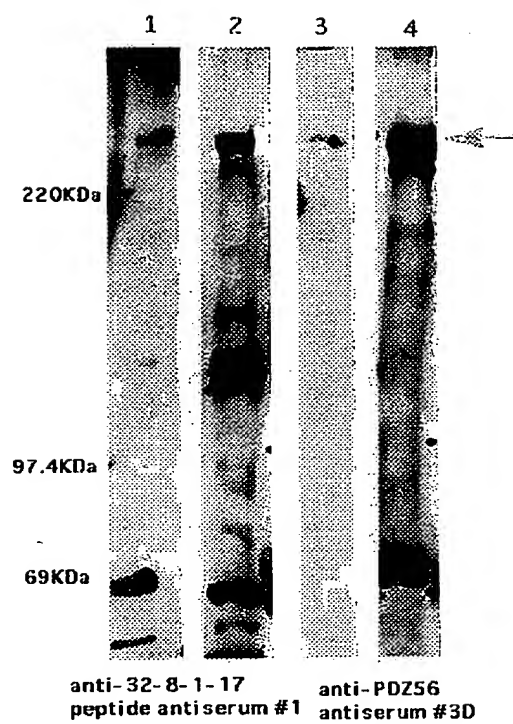
18 / 26

18

701
FH750 AACCTTGAAA CCTGGAGATA GAATCTAGA G
FH850 AACCTTGAAA CCTGGAGATA GAATCTAGA GGTGGATGGA ATGGACCTCA
FH950 AACCTTGAAA CCTGGAGATA GAATCTAGA GGTGGATGGA ATGGACCTCA
751
FH750
FH850 GAGATGCAAG CCATGAACAA GCTGTGGAG CCATTGGAA AGCAGCCAAC
FH950 GAGATGCAAG CCATGAACAA GCTGTGGAG CCATTGGAA AGCAGCCAAC
801
FH750
FH850 CCTGTAGTCT TTATGGTATA GAGCTTTATT ACAGACCAG G
FH950 CCTGTAGTCT TTATGGTATA GAGCTTTATA AACAGACCAA GGAAATCCGC
851
FH750
FH850
FH950 TTTCCTTCC TTGCTGCACA ACCTTTAGCC TAAGTACAC TTCAGCAGCA
901
FH750
FH850
FH950 CTAAACCAAT TGCTGACTCT CTACAAATCA AGCGCGACAA GGCACCCAGT
951
FH750
FH850
FH950
951 965
FH750 CAGTCAGACT CAGAG
FH850 CAGTCAGACT CAGAG
FH950 CAGTCAGACT CAGAG

19 / 26

FIG 19



20 / 26

☒ 20

1943 QWAGDGSVYTGHOEPASSLSFTGLTSTSIFPDOLGPPQCKSITLDR 1992
||||| ||||| || | . |||||. || ||||| || |||||
399 QWAGDGSVYTGHOELANPCLAFGLTSSIFPDOLGPPQCKSITLDR 448

1993 GFDGLGFSIVGGYSPHCDLP\YYKTVFANGAASEGRLKRGDQIIAVNG 2042
||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |||||
449 GFDGLGFSIVGGYSPHCDLP\YYKTVFANGAAEDERLKRGDQIIAVNG 498

2043 QSLGVTHEEAVALIKRTKGTVTJAWLS 2070
||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |||||
499 QSLGVTHEEAVALIKRTKGTVTJAWLS 526

1545 F1SLKTAKTAKTVKLTTHAENPDQAVPSMAGAASGEKKNSSQSLWPSQC 1594
 ||||| |||| : ||| ||||. ||||:..||. ||
 2 F1SLKTAKTAKTVKLTVRANPACPVPSSANTVYSGEKNSSQTTAVP... 48

1595 SPEPESIRWSSSTPAIFASDPATCPIPGCETTIEISKRTGLGISV 1644
.: | | . ||||| :||||| ||||| :||. |||||
49 APDLEIPSTSRSSSTPAVFASDPATCPIPGCETTLGWSKQTCGLGISV 98

```

1645 GGSUTLGAFTIHEVYEEGACGCRUWAGDQILEVNGIDLRKATHDEAI 1694
      ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |||||
99 GGSUTLGAFTIHEVYEEGACGCRUWAGDQILEVNGIDLRKATHDEAI 148

```

1695 NWLRTPQRVRLTYRDEAPYKEEVCDDTLTIE..LQKPKGKGLGLSIVG 1742
 ||||| |||||..||||| |||||: ||| || |||: ||||| |||||
 149 NWLRTPQRVRLTYRDEAPYKEEVCDDTLTIELOKRPKGLGLSIVG 198

```

1743 KRNDTGVFVSDIVKGGIADPGRLLIQGQILLVNCEDVRNASQEAVALL 1792
      |||||
199 KRNDTGVFVSDIVKGGIADAGRLLMGQDQILLVNCEDVRHATQEAVALL 248

```

1793 KCSLGTYTEVGRKAPFHISRRPQTSQWSEGLSSFTPLSGSSTSE 1842
 ||||| |||||:| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |||||
 2149 KCSLCAVTEVGRKAPFHISRRPQTSQWSEGLSSFTPLSGSSTSE 298

```

1843 SLESSKXALASEIOCLRTVEMKKGPTDSLGLSIAGVCSPLGVPIFI 1892
      ||||.||||||||| ||||.|||| ||||:||||||||| |||||
299 SLENSKXALASEIORLRTVEIKKGPADSLGLSIAGVCSPLGVPIFI 348

```

```

1893 A04PFCVAAQTKLRYGDRIVTTCGTSTGTHQAVNLLKMSSTEV 1942
      |||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |||||
3249 A04PFCVAAQTKLRYGDRIVTTCGTSTGTHQAVNLLKMSSTEV 398

```

21/26

21

2018 TVFAKGAASEDGRUXGQIIAVNGSLECYTHEEAVAILKRTKCTVTLM 2067
|||||
401 TVFAKGAASEDGRUXGQIIAVNGSLECYTHEEAVAILKRTKCTVTLM 450

2068 VLS 2070
|||
451 VLS 453

1618 ATCP1PGCETTIEISKRTGLGLSIVGCSOTLLGAF11HEVYEEGAACK 1667
|||||
1 ATCP1PGCETTIEISKRTGLGLSIVGCSOTLLGAF11HEVYEEGAACK 50
1668 DGRUWAGQILEVNGIDLKATHDEAINVLRQTQVRVLTLYRDEAPYKE 1717
|||||
51 DGRUWAGQILEVNGIDLKATHDEAINVLRQTQVRVLTLYRDEAPYKE 100
1718 EEVCOTLTIELKQPKGKGLSIVGKRNUTGVFVSDIWKGGIADPDCRLI 1767
|||||
101 EEVCOTLTIELKQPKGKGLSIVGKRNUTGVFVSDIWKGGIADPDCRLI 150
1768 QGQQLLVNGEDVRNASEAVALLKCSLCTVLEVGRIKAGFRHSERRP 1817
|||||
151 QGQQLLVNGEDVRNASEAVALLKCSLCTVLEVGRIKAGFRHSERRP 200
1818 SOTSQVSECSLSSFTPLSGSSTSESSSKKNALASEIQGLRTVEMKK 1867
||..|||
201 SOTSQVSECSLSSFTPLSGSSTSESSSKKNALASEIQGLRTVEMKK 250
1868 CPTDSLGLSIAGGVCSPLDVPFIAMMPTGVAAQTQKLVGDRIVTIC 1917
|||||
251 CPTDSLGLSIAGGVCSPLDVPFIAMMPTGVAAQTQKLVGDRIVTIC 300
1918 GTSTEGMTHQVALLKVASGSIEMQVWAGGVSVVTHGHPASSLSF 1967
|||||
301 GTSTEGMTHQVALLKVASGSIEMQVWAGGVSVVTHGHPASSLSF 350
1968 TGLTSTSIFQDULGFPQCKSITLERGPDELGFSIVGCGSPHEDLP1YVK 2017
|||||
351 TGLTSSSIFQDULGFPQCKSITLERGPDELGFSIVGCGSPHEDLP1YVK 400

25 / 26

☒ 25

1 50

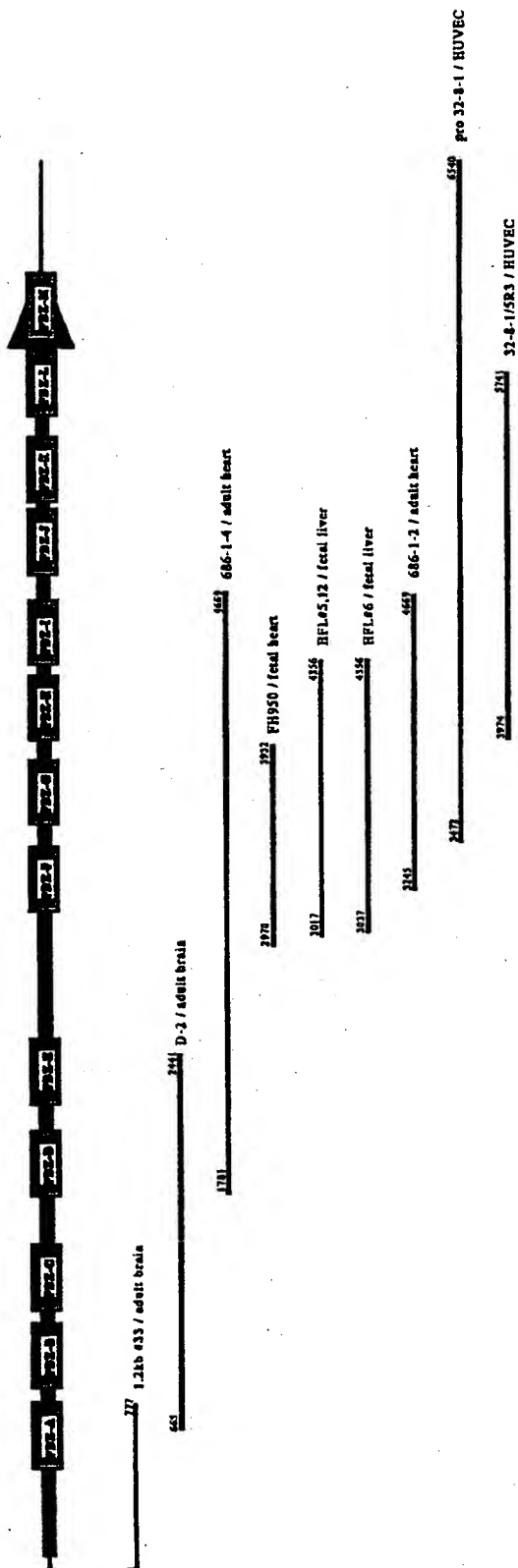
PDZ-A RHVEVFELLK .PPSGGLGFS VVGLRS.... .ENRGEL.GI FVQEIQEGSV
 PDZ-B QHMETIEL.V .NDGSGLGFG IIGGK..... .ATGV IVKTILPGGV
 PDZ-C SETFDVELTK .N.VQGLGIT IAGYIG.... .DKKLEPSGI FVKSITKSSA
 PDZ-D YEIVVAHVSK FSSENSGLGIS LEATVGGH.. .FIRSVLPEGP
 PDZ-E AGIQHIMLEK .G.SKGLGFS ILDYQD.... .PIDPASTVI IIRSLVPGGI
 PDZ-F SFERTINIAK .G.NSSLGMT VSANKDGL.. .GM IVRSIIHGGA
 PDZ-G NQPRRVELWR .EPSKSLGIS IVGGRGMGSR LSNGEVMRGI FIKHVLEDRP
 PDZ-H GELHMIELEK .G.HSGLGLS LAG..... .NKDRSRMSV FIVGIDPNGA
 PDZ-I KNVQHLELPK .D.QGGLGIA IS..... .EEDTLSGV IIKSLTEHGV
 PDZ-J GCETTIEISK .G.RTGLGLS IVG..... .GSDTLLGAF IIEVYEEGA
 PDZ-K CDTLTIELQK .KPGKGLGLS IVGKRN.... .DTGV FVSDIVKGGI
 PDZ-L QGLRTVEMKK .GPTDSLGIS IAGGVG.... .SPLGDV.PI FIAMMHTGV
 PDZ-M PQCKSITLER .GP.DGLGFS IVGGYG.... .SPHGDL.PI YVKTVFAKGA

51 97

PDZ-A AHRDGRLKET DQILAINGQA LDQTITHQQA ISILQKAKDT VQLVIAR
 PDZ-B ADQHGRLCSC DHILKIGDTD LA.GMSSEQV AQVLRQCGNR VKLMAR
 PDZ-C VEHDGRIQIG DQIIAVDGTN L.QGFTNQQA VEVLRTGQT VLLTLMR
 PDZ-D VGHSGKLFSG DELLEVNGIT LL.GENHQDV VNILKELPIE VTMVCCR
 PDZ-E AEKDGRLLPD DRLMFVNDVN L.ENSSLEEA VEALKGAPSG TVRIGVA
 PDZ-F ISRDGRIAIG DCILSINEES TI.SVTNAQA RAMLRHSLI GPDIKIT
 PDZ-G AGKNGTLKPG DRIVEVDGMD LRD.ASHEQA VEAIRKAGNP VVFMVQS
 PDZ-H AGKDGRLLQIA DELLEINGQI L.YGRSHQNA SSIKCAPSK VKIIFIR
 PDZ-I AATDGRLLKVG DQILAVDDEI V.VGYPIEF ISLLKTAKMT VKLTIHA
 PDZ-J ACKDGRLLWAG DQILEVNGID L.RKATHDEA INVLRQTPQR VRLTLR
 PDZ-K ADPDGRLLIQG DQILLVNGED VR.NASQEA AALLKCSLGT VTLEVGR
 PDZ-L AAQTQKLRVG DRIVTICGTS T.EGMHTQA VNLLKNASGS IEMQVVA
 PDZ-M ASEDGRLKRG DQIIAVNGQS L.EGVTHEEA VAILKRTKGT VTLMLVS

26 / 26

26



1 /160

配列表

SEQUENCE LISTING

株式会社 中外分子医学研究所
<110> CHUGAI RESEARCH INSTITUTE FOR MOLECULAR MEDICINE, INC.

<120> PDZドメイン配列を有するタンパク質
Protein with PDZ domain.

<130> C2-905DP1PCT

<140>

<141>

<150> JP 09-230356

JP 10-189944

<151> 1997-8-12

1998-6-19

<160> 87

<170> PatentIn version 2.0

<210> 1

<211> 1373

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 1

Met Val

2 /160

Cys Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser

5

10

15

Leu Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu

20

25

30

Gly Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu Thr Glu Asp Pro Val Leu Ala Met

35

40

45

50

Thr Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met

55

60

65

Trp Glu Ala Gly Ile Gln His Ile Glu Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly

70

75

80

Leu Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser

85

90

95

Thr Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys

100

105

110

Asp Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val

115

120

125

130

Asn Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly

135

140

145

Ala Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu

150

155

160

Ser Pro Glu Glu Gly Tyr Val Ser Ala Lys Glu Asp Ser Phe Leu Tyr

165

170

175

Pro Pro His Ser Cys Glu Glu Ala Gly Leu Ala Asp Lys Pro Leu Phe

180

185

190

Arg Ala Asp Leu Ala Leu Val Gly Thr Asn Asp Ala Asp Leu Val Asp

195

200

205

210

Glu Ser Thr Phe Glu Ser Pro Tyr Ser Pro Glu Asn Asp Ser Ile Tyr

215

220

225

3 /160

Ser Thr Gln Ala Ser Ile Leu Ser Leu His Gly Ser Ser Cys Gly Asp
230 235 240

Gly Leu Asn Tyr Gly Ser Ser Leu Pro Ser Ser Pro Pro Lys Asp Val
245 250 255

Ile Glu Asn Ser Cys Asp Pro Val Leu Asp Leu His Met Ser Leu Glu
260 265 270

Glu Leu Tyr Thr Gln Asn Leu Leu Glu Arg Gln Asp Glu Asn Thr Pro
275 280 285 290

Ser Val Asp Ile Ser Met Gly Pro Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Asp
295 300 305

Tyr Thr Pro Ala Asn Ala Ile Glu Gln Gln Tyr Glu Cys Glu Asn Thr
310 315 320

Ile Val Trp Thr Glu Ser His Leu Pro Ser Glu Val Ile Ser Ser Ala
325 330 335

Glu Leu Pro Ser Val Leu Pro Asp Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu His
340 345 350

Leu Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu
355 360 365 370

Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys
375 380 385

Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu
390 395 400

Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp
405 410 415

Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser
420 425 430

Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His
435 440 445 450

Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His
455 460 465

Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met
470 475 480

Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu
485 490 495

Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr
500 505 510

Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu
515 520 525 530

Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly
535 540 545

Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His
550 555 560

Val Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly
565 570 575

Asp Arg Ile Val Glu Ala Pro Ser Gln Ser Glu Ser Glu Pro Glu Lys
580 585 590

Ala Pro Leu Cys Ser Val Pro Pro Pro Pro Pro Ser Ala Phe Ala Glu
595 600 605 610

Met Gly Ser Asp His Thr Gln Ser Ser Ala Ser Lys Ile Ser Gln Asp
615 620 625

Val Asp Lys Glu Asp Glu Phe Gly Tyr Ser Trp Lys Asn Ile Arg Glu
630 635 640

Arg Tyr Gly Thr Leu Thr Gly Glu Leu His Met Ile Glu Leu Glu Lys
645 650 655

Gly His Ser Gly Leu Gly Leu Ser Leu Ala Gly Asn Lys Asp Arg Ser
660 665 670

5 /160

Arg Met Ser Val Phe Ile Val Gly Ile Asp Pro Asn Gly Ala Ala Gly
675 680 685 690
Lys Asp Gly Arg Leu Gln Ile Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ile Asn Gly
695 700 705
Gln Ile Leu Tyr Gly Arg Ser His Gln Asn Ala Ser Ser Ile Ile Lys
710 715 720
Cys Ala Pro Ser Lys Val Lys Ile Ile Phe Ile Arg Asn Lys Asp Ala
725 730 735
Val Asn Gln Met Ala Val Cys Pro Gly Asn Ala Val Glu Pro Leu Pro
740 745 750
Ser Asn Ser Glu Asn Leu Gln Asn Lys Glu Thr Glu Pro Thr Val Thr
755 760 765 770
Thr Ser Asp Ala Ala Val Asp Leu Ser Ser Phe Lys Asn Val Gln His
775 780 785
Leu Glu Leu Pro Lys Asp Gln Gly Gly Leu Gly Ile Ala Ile Ser Glu
790 795 800
Glu Asp Thr Leu Ser Gly Val Ile Ile Lys Ser Leu Thr Glu His Gly
805 810 815
Val Ala Ala Thr Asp Gly Arg Leu Lys Val Gly Asp Gln Ile Leu Ala
820 825 830
Val Asp Asp Glu Ile Val Val Gly Tyr Pro Ile Glu Lys Phe Ile Ser
835 840 845 850
Leu Leu Lys Thr Ala Lys Met Thr Val Lys Leu Thr Ile His Ala Glu
855 860 865
Asn Pro Asp Ser Gln Ala Val Pro Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly
870 875 880
Glu Lys Lys Asn Ser Ser Gln Ser Leu Met Val Pro Gln Ser Gly Ser
885 890 895

Pro Glu Pro Glu Ser Ile Arg Asn Thr Ser Arg Ser Ser Thr Pro Ala
 900 905 910
 Ile Phe Ala Ser Asp Pro Ala Thr Cys Pro Ile Ile Pro Gly Cys Glu
 915 920 925 930
 Thr Thr Ile Glu Ile Ser Lys Gly Arg Thr Gly Leu Gly Leu Ser Ile
 935 940 945
 Val Gly Gly Ser Asp Thr Leu Leu Gly Ala Phe Ile Ile His Glu Val
 950 955 960
 Tyr Glu Glu Gly Ala Ala Cys Lys Asp Gly Arg Leu Trp Ala Gly Asp
 965 970 975
 Gln Ile Leu Glu Val Asn Gly Ile Asp Leu Arg Lys Ala Thr His Asp
 980 985 990
 Glu Ala Ile Asn Val Leu Arg Gln Thr Pro Gln Arg Val Arg Leu Thr
 995 1000 1005 1010
 Leu Tyr Arg Asp Glu Ala Pro Tyr Lys Glu Glu Glu Val Cys Asp Thr
 1015 1020 1025
 Leu Thr Ile Glu Leu Gln Lys Lys Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ser
 1030 1035 1040
 Ile Val Gly Lys Arg Asn Asp Thr Gly Val Phe Val Ser Asp Ile Val
 1045 1050 1055
 Lys Gly Gly Ile Ala Asp Pro Asp Gly Arg Leu Ile Gln Gly Asp Gln
 1060 1065 1070
 Ile Leu Leu Val Asn Gly Glu Asp Val Arg Asn Ala Ser Gln Glu Ala
 1075 1080 1085 1090
 Val Ala Ala Leu Leu Lys Cys Ser Leu Gly Thr Val Thr Leu Glu Val
 1095 1100 1105
 Gly Arg Ile Lys Ala Gly Pro Phe His Ser Glu Arg Arg Pro Ser Gln
 1110 1115 1120

7 /160

Thr Ser Gln Val Ser Glu Gly Ser Leu Ser Ser Phe Thr Phe Pro Leu
1125 1130 1135
Ser Gly Ser Ser Thr Ser Glu Ser Leu Glu Ser Ser Ser Lys Lys Asn
1140 1145 1150
Ala Leu Ala Ser Glu Ile Gln Gly Leu Arg Thr Val Glu Met Lys Lys
1155 1160 1165 1170
Gly Pro Thr Asp Ser Leu Gly Ile Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Ser
1175 1180 1185
Pro Leu Gly Asp Val Pro Ile Phe Ile Ala Met Met His Pro Thr Gly
1190 1195 1200
Val Ala Ala Gln Thr Gln Lys Leu Arg Val Gly Asp Arg Ile Val Thr
1205 1210 1215
Ile Cys Gly Thr Ser Thr Glu Gly Met Thr His Thr Gln Ala Val Asn
1220 1225 1230
Leu Leu Lys Asn Ala Ser Gly Ser Ile Glu Met Gln Val Val Ala Gly
1235 1240 1245 1250
Gly Asp Val Ser Val Val Thr Gly His His Gln Glu Pro Ala Ser Ser
1255 1260 1265
Ser Leu Ser Phe Thr Gly Leu Thr Ser Thr Ser Ile Phe Gln Asp Asp
1270 1275 1280
Leu Gly Pro Pro Gln Cys Lys Ser Ile Thr Leu Glu Arg Gly Pro Asp
1285 1290 1295
Gly Leu Gly Phe Ser Ile Val Gly Gly Tyr Gly Ser Pro His Gly Asp
1300 1305 1310
Leu Pro Ile Tyr Val Lys Thr Val Phe Ala Lys Gly Ala Ala Ser Glu
1315 1320 1325 1330
Asp Gly Arg Leu Lys Arg Gly Asp Gln Ile Ile Ala Val Asn Gly Gln
1335 1340 1345

8 /160

Ser Leu Glu Gly Val Thr His Glu Glu Ala Val Ala Ile Leu Lys Arg

1350

1355

1360

Thr Lys Gly Thr Val Thr Leu Met Val Leu Ser

1365

1370

<210> 2

<211> 1005

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 2

Met Leu Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe Glu Arg Thr Ile Asn Ile

1

5

10

15

Ala Lys Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr Val Ser Ala Asn Lys Asp

20

25

30

Gly Leu Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile His Gly Gly Ala Ile Ser

35

40

45

Arg Asp Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys Ile Leu Ser Ile Asn Glu

50

55

60

Glu Ser Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln Ala Arg Ala Met Leu Arg

65

70

75

80

Arg His Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys Ile Thr Tyr Val Pro Ala

85

90

95

Glu His Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu Gly Gln Gln Ser Gly Arg

100

105

110

Val Met Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr Thr Gly Arg Asp Ile Pro

115

120

125

Glu Leu Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Ser Glu Leu Gln

9 /160

130	135	140	
Asn Thr Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro Arg Arg Val Glu Leu Trp			
145	150	155	160
Arg Glu Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser Ile Val Gly Gly Arg Gly			
	165	170	175
Met Gly Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val Met Arg Gly Ile Phe Ile			
	180	185	190
Lys His Val Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly Lys Asn Gly Thr Leu Lys			
	195	200	205
Pro Gly Asp Arg Ile Val Glu Ala Pro Ser Gln Ser Glu Ser Glu Pro			
	210	215	220
Glu Lys Ala Pro Leu Cys Ser Val Pro Pro Pro Pro Pro Ser Ala Phe			
225	230	235	240
Ala Glu Met Gly Ser Asp His Thr Gln Ser Ser Ala Ser Lys Ile Ser			
	245	250	255
Gln Asp Val Asp Lys Glu Asp Glu Phe Gly Tyr Ser Trp Lys Asn Ile			
	260	265	270
Arg Glu Arg Tyr Gly Thr Leu Thr Gly Glu Leu His Met Ile Glu Leu			
	275	280	285
Glu Lys Gly His Ser Gly Leu Gly Leu Ser Leu Ala Gly Asn Lys Asp			
	290	295	300
Arg Ser Arg Met Ser Val Phe Ile Val Gly Ile Asp Pro Asn Gly Ala			
305	310	315	320
Ala Gly Lys Asp Gly Arg Leu Gln Ile Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ile			
	325	330	335
Asn Gly Gln Ile Leu Tyr Gly Arg Ser His Gln Asn Ala Ser Ser Ile			
	340	345	350
Ile Lys Cys Ala Pro Ser Lys Val Lys Ile Ile Phe Ile Arg Asn Lys			

10 /160

355	360	365
Asp Ala Val Asn Gln Met Ala Val Cys Pro Gly Asn Ala Val Glu Pro		
370	375	380
Leu Pro Ser Asn Ser Glu Asn Leu Gln Asn Lys Glu Thr Glu Pro Thr		
385	390	395
Val Thr Thr Ser Asp Ala Ala Val Asp Leu Ser Ser Phe Lys Asn Val		
405	410	415
Gln His Leu Glu Leu Pro Lys Asp Gln Gly Gly Leu Gly Ile Ala Ile		
420	425	430
Ser Glu Glu Asp Thr Leu Ser Gly Val Ile Ile Lys Ser Leu Thr Glu		
435	440	445
His Gly Val Ala Ala Thr Asp Gly Arg Leu Lys Val Gly Asp Gln Ile		
450	455	460
Leu Ala Val Asp Asp Glu Ile Val Val Gly Tyr Pro Ile Glu Lys Phe		
465	470	475
Ile Ser Leu Leu Lys Thr Ala Lys Met Thr Val Lys Leu Thr Ile His		
485	490	495
Ala Glu Asn Pro Asp Ser Gln Ala Val Pro Ser Ala Ala Gly Ala Ala		
500	505	510
Ser Gly Glu Lys Lys Asn Ser Ser Gln Ser Leu Met Val Pro Gln Ser		
515	520	525
Gly Ser Pro Glu Pro Glu Ser Ile Arg Asn Thr Ser Arg Ser Ser Thr		
530	535	540
Pro Ala Ile Phe Ala Ser Asp Pro Ala Thr Cys Pro Ile Ile Pro Gly		
545	550	555
Cys Glu Thr Thr Ile Glu Ile Ser Lys Gly Arg Thr Gly Leu Gly Leu		
565	570	575
Ser Ile Val Gly Gly Ser Asp Thr Leu Leu Gly Ala Phe Ile Ile His		

11 /160

580	585	590	
Glu Val Tyr Glu Glu Gly Ala Ala Cys Lys Asp Gly Arg Leu Trp Ala			
595	600	605	
Gly Asp Gln Ile Leu Glu Val Asn Gly Ile Asp Leu Arg Lys Ala Thr			
610	615	620	
His Asp Glu Ala Ile Asn Val Leu Arg Gln Thr Pro Gln Arg Val Arg			
625	630	635	640
Leu Thr Leu Tyr Arg Asp Glu Ala Pro Tyr Lys Glu Glu Glu Val Cys			
645	650	655	
Asp Thr Leu Thr Ile Glu Leu Gln Lys Lys Pro Gly Lys Gly Leu Gly			
660	665	670	
Leu Ser Ile Val Gly Lys Arg Asn Asp Thr Gly Val Phe Val Ser Asp			
675	680	685	
Ile Val Lys Gly Gly Ile Ala Asp Pro Asp Gly Arg Leu Ile Gln Gly			
690	695	700	
Asp Gln Ile Leu Leu Val Asn Gly Glu Asp Val Arg Asn Ala Ser Gln			
705	710	715	720
Glu Ala Val Ala Ala Leu Leu Lys Cys Ser Leu Gly Thr Val Thr Leu			
725	730	735	
Glu Val Gly Arg Ile Lys Ala Gly Pro Phe His Ser Glu Arg Arg Pro			
740	745	750	
Ser Gln Thr Ser Gln Val Ser Glu Gly Ser Leu Ser Ser Phe Thr Phe			
755	760	765	
Pro Leu Ser Gly Ser Ser Thr Ser Glu Ser Leu Glu Ser Ser Ser Lys			
770	775	780	
Lys Asn Ala Leu Ala Ser Glu Ile Gln Gly Leu Arg Thr Val Glu Met			
785	790	795	800
Lys Lys Gly Pro Thr Asp Ser Leu Gly Ile Ser Ile Ala Gly Gly Val			

12 /160

805	810	815
Gly Ser Pro Leu Gly Asp Val Pro Ile Phe Ile Ala Met Met His Pro		
820	825	830
Thr Gly Val Ala Ala Gln Thr Gln Lys Leu Arg Val Gly Asp Arg Ile		
835	840	845
Val Thr Ile Cys Gly Thr Ser Thr Glu Gly Met Thr His Thr Gln Ala		
850	855	860
Val Asn Leu Leu Lys Asn Ala Ser Gly Ser Ile Glu Met Gln Val Val		
865	870	875
Ala Gly Gly Asp Val Ser Val Val Thr Gly His His Gln Glu Pro Ala		
885	890	895
Ser Ser Ser Leu Ser Phe Thr Gly Leu Thr Ser Thr Ser Ile Phe Gln		
900	905	910
Asp Asp Leu Gly Pro Pro Gln Cys Lys Ser Ile Thr Leu Glu Arg Gly		
915	920	925
Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Ile Val Gly Gly Tyr Gly Ser Pro His		
930	935	940
Gly Asp Leu Pro Ile Tyr Val Lys Thr Val Phe Ala Lys Gly Ala Ala		
945	950	955
Ser Glu Asp Gly Arg Leu Lys Arg Gly Asp Gln Ile Ile Ala Val Asn		
965	970	975
Gly Gln Ser Leu Glu Gly Val Thr His Glu Glu Ala Val Ala Ile Leu		
980	985	990
Lys Arg Thr Lys Gly Thr Val Thr Leu Met Val Leu Ser		
995	1000	1005

<210> 3

<211> 4880

13 /160

<212> DNA

<213> Homo sapience

<220>

<221> CDS

<222> (292)...(4410)

<400> 3

cccgggcccc ggcgacagtg ggacatcatt ttatccgacg tgttctacca gagggctcctg 60

ttggacacag cggaagctc ttcagtggag acgagctatt ggaaaataag taacgcattc 120

agatgtttta aatcacagag aatacaaaga taaagaatgg aaaagggtct ccttcctgtc 180

ccaattcacc cagttctcat cacccttcat taggtaaatg gcataacttt acttggggaa 240

aatcaccaag atgtggtgaa tatcttaaaa gaactgccta tagaagtgc a atg gtg 297

Met Val

1

tgc tgt cgt cga act gtg cca ccc acc acc caa tca gaa ttg gat agc 345

Cys Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser

5

10

15

ctg gac tta tgt gat att gag cta aca gaa aag cct cac gta gat cta 393

Leu Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu

20

25

30

14 /160

ggt gag ttc atc ggg tca tca gag aca gag gat cca gtg ctg gcg atg 441

Gly Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu Thr Glu Asp Pro Val Leu Ala Met

35

40

45

50

act gat gcg ggt cag agt aca gaa gag gtt caa gca cct ttg gcc atg 489

Thr Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met

55

60

65

tgg gag gct ggc att cag cac ata gag ctg gag aaa ggg agc aaa gga 537

Trp Glu Ala Gly Ile Gln His Ile Glu Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly

70

75

80

ctt ggt ttt agc att tta gat tat cag gat cca att gat cca gca agc 585

Leu Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser

85

90

95

act gtg att ata att cgt tct ttg gtg cct ggc ggc att gct gaa aag 633

Thr Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys

100

105

110

gat gga cga ctt ctt cct ggt gac cga ctc atg ttt gta aac gat gtt 681

Asp Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val

115

120

125

130

aac ttg gaa aac agc agt ctt gag gaa gct gta gaa gca ctg aag gga 729

Asn Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly

135

140

145

15 /160

gca ccg tca ggg act gtg aga ata gga gtt gct aag cct tta ccc ctt 777

Ala Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu

150

155

160

tca cca gaa gaa ggt tat gtt tct gct aag gag gat tcc ttt ctc tac 825

Ser Pro Glu Glu Gly Tyr Val Ser Ala Lys Glu Asp Ser Phe Leu Tyr

165

170

175

cca cca cac tcc tgt gag gaa gca ggg ctg gct gac aaa ccc ctc ttc 873

Pro Pro His Ser Cys Glu Glu Ala Gly Leu Ala Asp Lys Pro Leu Phe

180

185

190

agg gct gac ttg gct ctg gtg ggc aca aat gat gct gac tta gta gat 921

Arg Ala Asp Leu Ala Leu Val Gly Thr Asn Asp Ala Asp Leu Val Asp

195

200

205

210

gaa tcc aca ttt gag tct cca tac tct cct gaa aat gac agc atc tac 969

Glu Ser Thr Phe Glu Ser Pro Tyr Ser Pro Glu Asn Asp Ser Ile Tyr

215

220

225

tct act caa gcc tct att tta tct ctt cat ggc agt tct tgt ggt gat 1017

Ser Thr Gln Ala Ser Ile Leu Ser Leu His Gly Ser Ser Cys Gly Asp

230

235

240

ggc ctg aac tat ggt tct tcc ctt cca tca tct cct cct aag gat gtt 1065

Gly Leu Asn Tyr Gly Ser Ser Leu Pro Ser Ser Pro Pro Lys Asp Val

245

250

255

16 /160

att gaa aat tct tgt gat cca gta ctt gat ctg cat atg tct ctg gag 1113

Ile Glu Asn Ser Cys Asp Pro Val Leu Asp Leu His Met Ser Leu Glu

260

265

270

gaa cta tat acc cag aat ctc ctg gaa aga cag gat gag aat aca cct 1161

Glu Leu Tyr Thr Gln Asn Leu Leu Glu Arg Gln Asp Glu Asn Thr Pro

275

280

285

290

tcg gtg gac ata agt atg ggg cct gct tct ggc ttt act ata aat gac 1209

Ser Val Asp Ile Ser Met Gly Pro Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Asp

295

300

305

tac aca cct gca aat gct att gaa caa caa tat gaa tgt gaa aac aca 1257

Tyr Thr Pro Ala Asn Ala Ile Glu Gln Gln Tyr Glu Cys Glu Asn Thr

310

315

320

ata gtg tgg act gaa tct cat tta cca agt gaa gtt ata tca agt gca 1305

Ile Val Trp Thr Glu Ser His Leu Pro Ser Glu Val Ile Ser Ser Ala

325

330

335

gaa ctt cct tct gtg cta ccc gat tca gct gga aag ggc tct gag cac 1353

Glu Leu Pro Ser Val Leu Pro Asp Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu His

340

345

350

ctg ctt gaa cag agc tcc ctg gcc tgt aat gct gag tgt gtc atg ctt 1401

Leu Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu

355

360

365

370

17 /160

caa aat gta tct aaa gaa tct ttt gaa agg act att aat ata gca aaa 1449

Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys

375

380

385

ggc aat tct agc cta gga atg aca gtt agt gct aat aaa gat ggc ttg 1497

Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu

390

395

400

ggg atg atc gtt cga agc att att cat gga ggt gcc att agt cga gat 1545

Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp

405

410

415

ggc cgg att gcc att ggg gac tgc atc ttg tcc att aat gaa gag tct 1593

Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser

420

425

430

acc atc agt gta acc aat gcc cag gca cga gct atg ttg aga aga cat 1641

Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His

435

440

445

450

tct ctc att ggc cct gac ata aaa att act tat gtg cct gca gaa cat 1689

Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His

455

460

465

ttg gaa gag ttc aaa ata agc ttg gga caa caa tct gga aga gta atg 1737

Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met

470

475

480

18 /160

gca ctg gat att ttt tct tca tac act ggc aga gac att cca gaa tta 1785

Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu

485

490

495

cca gag cga gaa gag gga gag ggt gaa gaa agc gaa ctt caa aac aca 1833

Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr

500

505

510

gca tat agc aat tgg aat cag ccc agg cgg gtg gaa ctc tgg aga gaa 1881

Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu

515

520

525

530

cca agc aaa tcc tta ggc atc agc att gtt ggt gga cga ggg atg ggg 1929

Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly

535

540

545

agt cgg cta agc aat gga gaa gtg atg agg ggc att ttc atc aaa cat 1977

Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His

550

555

560

gtt ctg gaa gat agt cca gct ggc aaa aat gga acc ttg aaa cct gga 2025

Val Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly

565

570

575

gat aga atc gta gag gca ccc agt cag tca gag tca gag cca gag aag 2073

Asp Arg Ile Val Glu Ala Pro Ser Gln Ser Glu Ser Glu Pro Glu Lys

580

585

590

19 /160

gct cca ttg tgc agt gtg ccc cca ccc cct cct tca gcc ttt gcc gaa 2121

Ala Pro Leu Cys Ser Val Pro Pro Pro Pro Pro Ser Ala Phe Ala Glu

595 600 605 610

atg ggt agt gat cac aca cag tca tct gca agc aaa atc tca caa gat 2169

Met Gly Ser Asp His Thr Gln Ser Ser Ala Ser Lys Ile Ser Gln Asp

615 620 625

gtg gac aaa gag gat gag ttt ggt tac agc tgg aaa aat atc aga gag 2217

Val Asp Lys Glu Asp Glu Phe Gly Tyr Ser Trp Lys Asn Ile Arg Glu

630 635 640

cgt tat gga acc cta aca ggc gag ctg cat atg att gaa ctg gag aaa 2265

Arg Tyr Gly Thr Leu Thr Gly Glu Leu His Met Ile Glu Leu Glu Lys

645 650 655

ggt cat agt ggt ttg ggc cta agt ctt gct ggg aac aaa gac cga tcc 2313

Gly His Ser Gly Leu Gly Leu Ser Leu Ala Gly Asn Lys Asp Arg Ser

660 665 670

agg atg agt gtc ttc ata gtg ggg att gat cca aat gga gct gca gga 2361

Arg Met Ser Val Phe Ile Val Gly Ile Asp Pro Asn Gly Ala Ala Gly

675 680 685 690

aaa gat ggt cga ttg caa att gca gat gag ctt cta gag atc aat ggt 2409

Lys Asp Gly Arg Leu Gln Ile Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ile Asn Gly

695 700 705

20 /160

cag att tta tat gga aga agt cat cag aat gcc tca tca atc att aaa 2457

Gln Ile Leu Tyr Gly Arg Ser His Gln Asn Ala Ser Ser Ile Ile Lys

710

715

720

tgt gcc cct tct aaa gtg aaa ata att ttt atc aga aat aaa gat gca 2505

Cys Ala Pro Ser Lys Val Lys Ile Ile Phe Ile Arg Asn Lys Asp Ala

725

730

735

gtg aat cag atg gcc gta tgt cct gga aat gca gta gaa cct ttg cct 2553

Val Asn Gln Met Ala Val Cys Pro Gly Asn Ala Val Glu Pro Leu Pro

740

745

750

tct aac tca gaa aat ctt caa aat aag gag aca gag cca act gtt act 2601

Ser Asn Ser Glu Asn Leu Gln Asn Lys Glu Thr Glu Pro Thr Val Thr

755

760

765

770

act tct gat gca gct gtg gac ctc agt tca ttt aaa aat gtg caa cat 2649

Thr Ser Asp Ala Ala Val Asp Leu Ser Ser Phe Lys Asn Val Gln His

775

780

785

ctg gag ctt ccc aag gat cag ggg ggt ttg ggt att gct atc agc gaa 2697

Leu Glu Leu Pro Lys Asp Gln Gly Gly Leu Gly Ile Ala Ile Ser Glu

790

795

800

gaa gat aca ctc agt gga gtc atc ata aag agc tta aca gag cat ggg 2745

Glu Asp Thr Leu Ser Gly Val Ile Ile Lys Ser Leu Thr Glu His Gly

805

810

815

21 /160

gta gca gcc acg gat gga cga ctc aaa gtc gga gat cag ata ctg gct 2793

Val Ala Ala Thr Asp Gly Arg Leu Lys Val Gly Asp Gln Ile Leu Ala

820

825

830

gta gat gat gaa att gtt gtt ggt tac cct att gaa aag ttt att agc 2841

Val Asp Asp Glu Ile Val Val Gly Tyr Pro Ile Glu Lys Phe Ile Ser

835

840

845

850

ctt ctg aag aca gca aag atg aca gta aaa ctt acc atc cat gct gag 2889

Leu Leu Lys Thr Ala Lys Met Thr Val Lys Leu Thr Ile His Ala Glu

855

860

865

aat cca gat tcc cag gct gtt cct tca gca gct ggt gca gcc agt gga 2937

Asn Pro Asp Ser Gln Ala Val Pro Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly

870

875

880

gaa aaa aag aac agc tcc cag tct ctg atg gtc cca cag tct ggc tcc 2985

Glu Lys Lys Asn Ser Ser Gln Ser Leu Met Val Pro Gln Ser Gly Ser

885

890

895

cca gaa ccg gag tcc atc cga aat aca agc aga tca tca aca cca gca 3033

Pro Glu Pro Glu Ser Ile Arg Asn Thr Ser Arg Ser Ser Thr Pro Ala

900

905

910

att ttt gct tct gat cct gca acc tgc ccc att atc cct ggc tgc gaa 3081

Ile Phe Ala Ser Asp Pro Ala Thr Cys Pro Ile Ile Pro Gly Cys Glu

915

920

925

930

22 /160

aca acc atc gag att tcc aaa ggg cga aca ggg ctg ggc ctg agc atc 3129

Thr Thr Ile Glu Ile Ser Lys Gly Arg Thr Gly Leu Gly Leu Ser Ile

935

940

945

gtt ggg ggt tca gac acg ctg ctg ggt gcc ttt att atc cat gaa gtt 3177

Val Gly Gly Ser Asp Thr Leu Leu Gly Ala Phe Ile Ile His Glu Val

950

955

960

tat gaa gaa gga gca gca tgt aaa gat gga aga ctc tgg gct gga gat 3225

Tyr Glu Glu Gly Ala Ala Cys Lys Asp Gly Arg Leu Trp Ala Gly Asp

965

970

975

cag atc tta gag gtg aat gga att gac ttg agg aag gcc aca cat gat 3273

Gln Ile Leu Glu Val Asn Gly Ile Asp Leu Arg Lys Ala Thr His Asp

980

985

990

gaa gca atc aat gtc ctg aga cag acg cca cag aga gtg cgc ctg aca 3321

Glu Ala Ile Asn Val Leu Arg Gln Thr Pro Gln Arg Val Arg Leu Thr

995

1000

1005

1010

ctc tac aga gat gag gcc cca tac aaa gag gag gaa gtg tgt gac acc 3369

Leu Tyr Arg Asp Glu Ala Pro Tyr Lys Glu Glu Glu Val Cys Asp Thr

1015

1020

1025

ctc act att gag ctg cag aag aag ccg gga aaa ggc cta gga tta agt 3417

Leu Thr Ile Glu Leu Gln Lys Lys Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ser

1030

1035

1040

23 /160

att gtt ggt aaa aga aac gat act gga gta ttt gtg tca gac att gtc 3465

Ile Val Gly Lys Arg Asn Asp Thr Gly Val Phe Val Ser Asp Ile Val

1045

1050

1055

aaa gga gga att gca gat ccc gat gga aga ctg atc cag gga gac cag 3513

Lys Gly Gly Ile Ala Asp Pro Asp Gly Arg Leu Ile Gln Gly Asp Gln

1060

1065

1070

ata tta ttg gtg aat ggg gaa gac gtt cgt aat gcc tcc caa gaa gcg 3561

Ile Leu Leu Val Asn Gly Glu Asp Val Arg Asn Ala Ser Gln Glu Ala

1075

1080

1085

1090

gtt gcc gct ttg cta aag tgt tcc cta ggc aca gta acc ttg gaa gtt 3609

Val Ala Ala Leu Leu Lys Cys Ser Leu Gly Thr Val Thr Leu Glu Val

1095

1100

1105

gga aga atc aaa gct ggt cca ttc cat tca gag agg agg cca tct caa 3657

Gly Arg Ile Lys Ala Gly Pro Phe His Ser Glu Arg Arg Pro Ser Gln

1110

1115

1120

acc agc cag gtg agt gaa ggc agc ctg tct tct ttc act ttt cca ctc 3705

Thr Ser Gln Val Ser Glu Gly Ser Leu Ser Ser Phe Thr Phe Pro Leu

1125

1130

1135

tct gga tcc agt aca tct gag tca ctg gaa agt agc tca aag aag aat 3753

Ser Gly Ser Ser Thr Ser Glu Ser Leu Glu Ser Ser Ser Lys Lys Asn

1140

1145

1150

24 /160

gca ttg gca tct gaa ata cag gga tta aga aca gtc gaa atg aaa aag 3801

Ala Leu Ala Ser Glu Ile Gln Gly Leu Arg Thr Val Glu Met Lys Lys

1155

1160

1165

1170

ggc cct act gac tca ctg gga atc agc atc gct gga gga gta ggc agc 3849

Gly Pro Thr Asp Ser Leu Gly Ile Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Ser

1175

1180

1185

cca ctt ggt gat gtg cct ata ttt att gca atg atg cac cca act gga 3897

Pro Leu Gly Asp Val Pro Ile Phe Ile Ala Met Met His Pro Thr Gly

1190

1195

1200

gtt gca gca cag acc caa aaa ctc aga gtt ggg gat agg att gtc acc 3945

Val Ala Ala Gln Thr Gln Lys Leu Arg Val Gly Asp Arg Ile Val Thr

1205

1210

1215

atc tgt ggc aca tcc act gag ggc atg act cac acc caa gca gtt aac 3993

Ile Cys Gly Thr Ser Thr Glu Gly Met Thr His Thr Gln Ala Val Asn

1220

1225

1230

cta ctg aaa aat gca tct ggc tcc att gaa atg cag gtg gtt gct gga 4041

Leu Leu Lys Asn Ala Ser Gly Ser Ile Glu Met Gln Val Val Ala Gly

1235

1240

1245

1250

gga gac gtg agt gtg gtc aca ggt cat cat cag gag cct gca agt tcc 4089

Gly Asp Val Ser Val Val Thr Gly His His Gln Glu Pro Ala Ser Ser

1255

1260

1265

25 /160

agt ctt tct ttc act ggg ctg acg tca acc agt ata ttt cag gat gat 4137

Ser Leu Ser Phe Thr Gly Leu Thr Ser Thr Ser Ile Phe Gln Asp Asp

1270

1275

1280

tta gga cct cct caa tgt aag tct att aca cta gag cga gga cca gat 4185

Leu Gly Pro Pro Gln Cys Lys Ser Ile Thr Leu Glu Arg Gly Pro Asp

1285

1290

1295

ggc tta ggc ttc agt ata gtt gga gga tat ggc agc cct cat gga gac 4233

Gly Leu Gly Phe Ser Ile Val Gly Gly Tyr Gly Ser Pro His Gly Asp

1300

1305

1310

tta ccc att tat gtt aaa aca gtg ttt gca aag gga gca gcc tct gaa 4281

Leu Pro Ile Tyr Val Lys Thr Val Phe Ala Lys Gly Ala Ala Ser Glu

1315

1320

1325

1330

gac gga cgt ctg aaa agg ggc gat cag atc att gct gtc aat ggg cag 4329

Asp Gly Arg Leu Lys Arg Gly Asp Gln Ile Ile Ala Val Asn Gly Gln

1335

1340

1345

agt cta gaa gga gtc acc cat gaa gaa gct gtt gcc atc ctt aaa cgg 4377

Ser Leu Glu Gly Val Thr His Glu Glu Ala Val Ala Ile Leu Lys Arg

1350

1355

1360

aca aaa ggc act gtc act ttg atg gtt ctc tct tgaattggct gccagaattg 4430

Thr Lys Gly Thr Val Thr Leu Met Val Leu Ser

1365

1370

26 /160

aaccaaccca acccctagct cacctcctac tgtaaagaga atgcactggt cctgacaatt 4490

tttatgctgt gttcagccgg gtcttcaaaa ctgtaggggg gaaataacac ttaagtttct 4550

ttttctcatc tagaaatgct ttccttactg acaacctaac atcatttttc ttttcttctt 4610

gcattttgtg aacttaaaga gaaggaatat ttgtgtaggt gaatctcgtt tttatttgtg 4670

gagatatcta atgttttgta gtcacatggg caagaattat tacatgctaa gctggtagt 4730

ataaagaaag ataattctaa agctaaccaa agaaaatggc ttcagtaagt taggatgaaa 4790

aatgaaaata taaaataaag aagaaaatct cggggagttt aaaaaaatg cctcaatttg 4850

gcaatctacc tcctctcccc accccaaact

<210> 4

<211> 90

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 4

Ala Gly Ile Gln His Ile Glu Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly Leu Gly

1

5

10

15

Phe Ser Ile Leu Asp Tyr Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser Thr Val

20

25

30

Ile Ile Ile Arg Ser Leu Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys Asp Gly

35

40

45

27 /160

Arg Leu Leu Pro Gly Asp Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val Asn Leu

50

55

60

Glu Asn Ser Ser Leu Glu Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly Ala Pro

65

70

75

80

Ser Gly Thr Val Arg Ile Gly Val Ala Lys

85

90

<210> 5

<211> 91

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 5

Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys

1

5

10

15

Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu

20

25

30

Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp

35

40

45

Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser

50

55

60

Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His

65

70

75

80

Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys Ile Thr Tyr

85

90

<210> 6

<211> 96

28 /160

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 6

Asn Gln Pro Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro Ser Lys Ser Leu
1 5 10 15
Gly Ile Ser Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser Arg Leu Ser Asn
20 25 30
Gly Glu Val Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val Leu Glu Asp Ser
35 40 45
Pro Ala Gly Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp Arg Ile Val Glu
50 55 60
Ala Pro Ser Gln Ser Glu Ser Glu Pro Glu Lys Ala Pro Leu Cys Ser
65 70 75 80
Val Pro Pro Pro Pro Pro Ser Ala Phe Ala Glu Met Gly Ser Asp His
85 90 95

<210> 7

<211> 86

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 7

Gly Glu Leu His Met Ile Glu Leu Glu Lys Gly His Ser Gly Leu Gly
1 5 10 15
Leu Ser Leu Ala Gly Asn Lys Asp Arg Ser Arg Met Ser Val Phe Ile
20 25 30
Val Gly Ile Asp Pro Asn Gly Ala Ala Gly Lys Asp Gly Arg Leu Gln

29 /160

35 40 45
Ile Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ile Asn Gly Gln Ile Leu Tyr Gly Arg
50 55 60
Ser His Gln Asn Ala Ser Ser Ile Ile Lys Cys Ala Pro Ser Lys Val
65 70 75 80
Lys Ile Ile Phe Ile Arg
85

<210> 8

<211> 84

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 8

Lys Asn Val Gln His Leu Glu Leu Pro Lys Asp Gln Gly Gly Leu Gly
1 5 10 15
Ile Ala Ile Ser Glu Glu Asp Thr Leu Ser Gly Val Ile Ile Lys Ser
20 25 30
Leu Thr Glu His Gly Val Ala Ala Thr Asp Gly Arg Leu Lys Val Gly
35 40 45
Asp Gln Ile Leu Ala Val Asp Asp Glu Ile Val Val Gly Tyr Pro Ile
50 55 60
Glu Lys Phe Ile Ser Leu Leu Lys Thr Ala Lys Met Thr Val Lys Leu
65 70 75 80
Thr Ile His Ala

<210> 9

<211> 86

30 /160

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 9

Gly Cys Glu Thr Thr Ile Glu Ile Ser Lys Gly Arg Thr Gly Leu Gly

1 5 10 15

Leu Ser Ile Val Gly Gly Ser Asp Thr Leu Leu Gly Ala Phe Ile Ile

20 25 30

His Glu Val Tyr Glu Glu Gly Ala Ala Cys Lys Asp Gly Arg Leu Trp

35 40 45

Ala Gly Asp Gln Ile Leu Glu Val Asn Gly Ile Asp Leu Arg Lys Ala

50 55 60

Thr His Asp Glu Ala Ile Asn Val Leu Arg Gln Thr Pro Gln Arg Val

65 70 75 80

Arg Leu Thr Leu Tyr Arg

85

<210> 10

<211> 85

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 10

Cys Asp Thr Leu Thr Ile Glu Leu Gln Lys Lys Pro Gly Lys Gly Leu

1 5 10 15

Gly Leu Ser Ile Val Gly Lys Arg Asn Asp Thr Gly Val Phe Val Ser

20 25 30

Asp Ile Val Lys Gly Gly Ile Ala Asp Pro Asp Gly Arg Leu Ile Gln

31 /160

35 40 45
Gly Asp Gln Ile Leu Leu Val Asn Gly Glu Asp Val Arg Asn Ala Ser
50 55 60
Gln Glu Ala Val Ala Ala Leu Leu Lys Cys Ser Leu Gly Thr Val Thr
65 70 75 80
Leu Glu Val Gly Arg
85

<210> 11

<211> 89

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 11

Gln Gly Leu Arg Thr Val Glu Met Lys Lys Gly Pro Thr Asp Ser Leu
1 5 10 15
Gly Ile Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Ser Pro Leu Gly Asp Val Pro
20 25 30
Ile Phe Ile Ala Met Met His Pro Thr Gly Val Ala Ala Gln Thr Gln
35 40 45
Lys Leu Arg Val Gly Asp Arg Ile Val Thr Ile Cys Gly Thr Ser Thr
50 55 60
Glu Gly Met Thr His Thr Gln Ala Val Asn Leu Leu Lys Asn Ala Ser
65 70 75 80
Gly Ser Ile Glu Met Gln Val Val Ala
85

<210> 12

32 /160

<211> 88

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 12

Pro Gln Cys Lys Ser Ile Thr Leu Glu Arg Gly Pro Asp Gly Leu Gly

1 5 10 15

Phe Ser Ile Val Gly Gly Tyr Gly Ser Pro His Gly Asp Leu Pro Ile

20 25 30

Tyr Val Lys Thr Val Phe Ala Lys Gly Ala Ala Ser Glu Asp Gly Arg

35 40 45

Leu Lys Arg Gly Asp Gln Ile Ile Ala Val Asn Gly Gln Ser Leu Glu

50 55 60

Gly Val Thr His Glu Glu Ala Val Ala Ile Leu Lys Arg Thr Lys Gly

65 70 75 80

Thr Val Thr Leu Met Val Leu Ser

85

<210> 13

<211> 184

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 132

gctatatttga aaatatattt atatctacga aaagaattgg gaaaacaaat atttaatcag 60

agaattattc cttaaagatt taaaatgtat ttagttgtac attttatatg gggtcacccc 120

agcacatgaa gtataatggc cagatttatt tngtatttat ttactattat aaccactttt 180

tagg 184

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 14

ctcccatcc ctcgtccacc

20

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 15

ctctgactct gactgactgg

20

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 16

atgagtttgg ttacagctgg

20

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 17

tcagagagcg ttatggaacc

20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 18

agtcttgctg ggaacaaaga

20

35 /160

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 19

actgttacta cttctgatgc

20

<210> 20

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 20

tctgatggtc ccacagtctg

20

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 21

gttgtttcgc agccaggat

20

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 22

ctgagcatcg ttgggggttc

20

<210> 23

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 23

cctcatctct gtagagtgc

20

<210> 24

37 /160

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 24

tgtttagcccc ctcactaagg

20

<210> 25

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 25

gctatgtgct aggaaatagc

20

<210> 26

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

38 /160

<400> 26

tagggagaag gatcagagcg

20

<210> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 27

acagatttct gactcactgg

20

<210> 28

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 28

tggaatagg cattcttcag

20

<210> 29

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 29

atacaaagac ggtctaattcc

20

<210> 30

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 30

ccgctttccc atcttttagaaa c.

21

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

40 /160

<400> 31

tatctcgtgt ggaagatgtg

20

<210> 32

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 32

acataaatgt tgctatcacc

20

<210> 33

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 33

tgccacttag tagccgagtg

20

<210> 34

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 34

gcattgcatt acagttgagc

20

<210> 35

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 35

tcctcctttg acaatgtctg

20

<210> 36

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 36

catttcgact gttcttaatc

20

<210> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 37

tcagtggatg tgccacagat

20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 38

cagtaggtta actgcttcgg

20

<210> 39

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 39

agttccagtc tttctttcgg

20

<210> 40

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 40

tttctttcac tgggctgaagt c

21

<210> 41

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 41

cctctgaaga cggacgtctg

20

<210> 42

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 42

ccatcctaatacgaactcactatagggc

27

<210> 43

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 43

ttgggggtgggagaggaggtagattgc

27

<210> 44

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

45 /160

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 44

actcactata gggctcgagc ggc

23

<210> 45

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 45

gcacatcacc aagtgggctg cctactc

27

<210> 46

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 46

atgagtttgg ttacagctgg

20

46 /160

<210> 47

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 47

aatctaattgc agctcgctg

20

<210> 48

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 48

agtcttgctg ggaacaaaga

20

<210> 49

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

47 /160

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 49

tcactttaga aggggcacat

20

<210> 50

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 50

actgttacta cttctgatgc

20

<210> 51

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 51

tctgatggtc ccacagtctg

20

<210> 52

48 /160

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 52

gttgtttcgc agccagggat

20

<210> 53

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 53

ctgagcatcg ttgggggttc

20

<210> 54

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 54

cctcatctct gtagagtgc

20

<210> 55

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 55

tagggagaag gatcagagcg

20

<210> 56

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 56

tcctcctttg acaatgtctg

20

<210> 57

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 57

tttcatcatc tacagccagt

20

<210> 58

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 58

tgacaccctc actattgagc

20

<210> 59

<211> 2819

<212> DNA

<213> Homo sapience

<220>

<221> CDS

<222> (43)...(2331)

51 /160

<400> 59

accacgcct ccgcggcacc ccctccttca gcctttgccg aa atg ggt agt aat 54

Met Gly Ser Asn

1

cac aca cag tca tct gca agc aaa atc tca caa gat gtg gac aaa gag 102

His Thr Gln Ser Ser Ala Ser Lys Ile Ser Gln Asp Val Asp Lys Glu

5

10

15

20

gat gag ttt ggt tac agc tgg aaa aat atc aga gag cgt tat gga acc 150

Asp Glu Phe Gly Tyr Ser Trp Lys Asn Ile Arg Glu Arg Tyr Gly Thr

25

30

35

cta aca ggc gag ctg cat atg att gaa ctg gag aaa ggt cat agt ggt 198

Leu Thr Gly Glu Leu His Met Ile Glu Leu Glu Lys Gly His Ser Gly

40

45

50

ttg ggc cta agt ctt gct ggg aac aaa gac cga tcc agg atg agt gtc 246

Leu Gly Leu Ser Leu Ala Gly Asn Lys Asp Arg Ser Arg Met Ser Val

55

60

65

ttc ata gtg ggg att gat cca aat gga gct gca gga aaa gat ggt cga 294

Phe Ile Val Gly Ile Asp Pro Asn Gly Ala Ala Gly Lys Asp Gly Arg

70

75

80

ttg caa att gca gat gag ctt cta gag atc aat ggt cag att tta tat 342

Leu Gln Ile Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ile Asn Gly Gln Ile Leu Tyr

52 /160

85	90	95	100	
gga aga agt cat cag aat gcc tca tca atc att aaa tgt gcc cct tct				390
Gly Arg Ser His Gln Asn Ala Ser Ser Ile Ile Lys Cys Ala Pro Ser				
	105	110	115	
aaa gtg aaa ata att ttt atc aga aat aaa gat gca gtg aat cag atg				438
Lys Val Lys Ile Ile Phe Ile Arg Asn Lys Asp Ala Val Asn Gln Met				
	120	125	130	
gcc gta tgt cct gga aat gca gta gaa cct ttg cct tct aac tca gaa				486
Ala Val Cys Pro Gly Asn Ala Val Glu Pro Leu Pro Ser Asn Ser Glu				
	135	140	145	
aat ctt caa aat aag gag cca gag cca act gtt act act tct gat gca				534
Asn Leu Gln Asn Lys Glu Pro Glu Pro Thr Val Thr Thr Ser Asp Ala				
	150	155	160	
gct gtg gac ctc agt tca ttt aaa aat gtg caa cat ctg gag ctt ccc				582
Ala Val Asp Leu Ser Ser Phe Lys Asn Val Gln His Leu Glu Leu Pro				
165	170	175	180	
aag gat cag ggg ggt ttg ggt att gct atc agc gaa gaa gat aca ctc				630
Lys Asp Gln Gly Gly Leu Gly Ile Ala Ile Ser Glu Glu Asp Thr Leu				
	185	190	195	
agt gga gtc atc ata aag agc tta aca gag cat ggg gta gca gcc acg				678
Ser Gly Val Ile Ile Lys Ser Leu Thr Glu His Gly Val Ala Ala Thr				

53 /160

200	205	210	
gat gga cga ctc aaa gtc gga gat cag ata ctg gct gta gat gat gaa			726
Asp Gly Arg Leu Lys Val Gly Asp Gln Ile Leu Ala Val Asp Asp Glu			
215	220	225	
att gtt gtt ggt tac cct att gaa aag ttt att agc ctt ctg aag aca			774
Ile Val Val Gly Tyr Pro Ile Glu Lys Phe Ile Ser Leu Leu Lys Thr			
230	235	240	
gca aag atg aca gta aaa ctt acc atc cat gct gag aat cca gat tcc			822
Ala Lys Met Thr Val Lys Leu Thr Ile His Ala Glu Asn Pro Asp Ser			
245	250	255	260
cag gct gtt cct tca gca gct ggt gca gcc agt gga gaa aaa aag aac			870
Gln Ala Val Pro Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly Glu Lys Lys Asn			
265	270	275	
agc tcc cag tct ctg atg gtc cca cag tct ggc tcc cca gaa ccg gag			918
Ser Ser Gln Ser Leu Met Val Pro Gln Ser Gly Ser Pro Glu Pro Glu			
280	285	290	
tcc atc cga aat aca agc aga tca tca aca cca gca att ttt gct tct			966
Ser Ile Arg Asn Thr Ser Arg Ser Ser Thr Pro Ala Ile Phe Ala Ser			
295	300	305	
gat cct gca acc tgc ccc att atc cct ggc tgc gaa aca acc atc gag			1014
Asp Pro Ala Thr Cys Pro Ile Ile Pro Gly Cys Glu Thr Thr Ile Glu			

54 /160

310	315	320	
att tcc aaa ggg cga aca ggg ctg ggc ctg agc atc gtt ggg ggt tca			1062
Ile Ser Lys Gly Arg Thr Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gly Gly Ser			
325	330	335	340
gac acg ctg ctg ggt gcc ttt att atc cat gaa gtt tat gaa gaa gga			1110
Asp Thr Leu Leu Gly Ala Phe Ile Ile His Glu Val Tyr Glu Glu Gly			
	345	350	355
gca gca tgt aaa gat gga aga ctc tgg gct gga gat cag atc tta gag			1158
Ala Ala Cys Lys Asp Gly Arg Leu Trp Ala Gly Asp Gln Ile Leu Glu			
360	365	370	
gtg aat gga att gac ttg agg aag gcc aca cat gat gaa gca atc aat			1206
Val Asn Gly Ile Asp Leu Arg Lys Ala Thr His Asp Glu Ala Ile Asn			
375	380	385	
gtc ctg aga cag acg cca cag aga gtg cgc ctg aca ctc tac aga gat			1254
Val Leu Arg Gln Thr Pro Gln Arg Val Arg Leu Thr Leu Tyr Arg Asp			
390	395	400	
gag gcc cca tac aaa gag gag gaa gtg tgt gac acc ctc act att gag			1302
Glu Ala Pro Tyr Lys Glu Glu Glu Val Cys Asp Thr Leu Thr Ile Glu			
405	410	415	420
ctg cag aag aag ccg gga aaa ggc cta gga tta agt att gtt ggt aaa			1350
Leu Gln Lys Lys Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gly Lys			

55 /160

425	430	435	
aga aac gat act gga gta ttt gtg tca gac att gtc aaa gga gga att			1398
Arg Asn Asp Thr Gly Val Phe Val Ser Asp Ile Val Lys Gly Gly Ile			
440	445	450	
gca gat ccc gat gga aga ctg atc cag gga gac cag ata tta ttg gtg			1446
Ala Asp Pro Asp Gly Arg Leu Ile Gln Gly Asp Gln Ile Leu Leu Val			
455	460	465	
aat ggg gaa gac gtt cgt aat gcc tcc caa gaa gcg gtt gcc gct ttg			1494
Asn Gly Glu Asp Val Arg Asn Ala Ser Gln Glu Ala Val Ala Ala Leu			
470	475	480	
cta aag tgt tcc cta ggc aca gta acc ttg gaa gtt gga aga atc aaa			1542
Leu Lys Cys Ser Leu Gly Thr Val Thr Leu Glu Val Gly Arg Ile Lys			
485	490	495	500
gct ggt cca ttc cat tca gag agg agg cca tct caa acc agc cag gtg			1590
Ala Gly Pro Phe His Ser Glu Arg Arg Pro Ser Gln Thr Ser Gln Val			
505	510	515	
agt gaa ggc agc ctg tct tct ttc act ttt cca ctc tct gga tcc agt			1638
Ser Glu Gly Ser Leu Ser Ser Phe Thr Phe Pro Leu Ser Gly Ser Ser			
520	525	530	
aca tct gag tca ctg gaa agt agc tca aag aag aat gca ttg gca tct			1686
Thr Ser Glu Ser Leu Glu Ser Ser Ser Lys Lys Asn Ala Leu Ala Ser			

56 /160

535	540	545	
gaa ata cag gga tta aga aca gtc gaa atg aaa aag ggc cct act gac			1734
Glu Ile Gln Gly Leu Arg Thr Val Glu Met Lys Lys Gly Pro Thr Asp			
550	555	560	
tca ctg gga atc agc atc gct gga gga gta ggc agc cca ctt ggt gat			1782
Ser Leu Gly Ile Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Ser Pro Leu Gly Asp			
565	570	575	580
gtg cct ata ttt att gca atg atg cac cca act gga gtt gca gca cag			1830
Val Pro Ile Phe Ile Ala Met Met His Pro Thr Gly Val Ala Ala Gln			
585	590	595	
acc caa aaa ctc aga gtt ggg gat agg att gtc acc atc tgt ggc aca			1878
Thr Gln Lys Leu Arg Val Gly Asp Arg Ile Val Thr Ile Cys Gly Thr			
600	605	610	
tcc act gag ggc atg act cac acc caa gca gtt aac cta ctg aaa aat			1926
Ser Thr Glu Gly Met Thr His Thr Gln Ala Val Asn Leu Leu Lys Asn			
615	620	625	
gca tct ggc tcc att gaa atg cag gtg gtt gct gga gga gac gtg agt			1974
Ala Ser Gly Ser Ile Glu Met Gln Val Val Ala Gly Gly Asp Val Ser			
630	635	640	
gtg gtc aca ggt cat cat cag gag cct gca agt tcc agt ctt tct ttc			2022
Val Val Thr Gly His His Gln Glu Pro Ala Ser Ser Ser Leu Ser Phe			
645	650	655	660

57 /160

act ggg ctg acg tca acc agt ata ttt cag gat gat tta gga cct cct 2070

Thr Gly Leu Thr Ser Thr Ser Ile Phe Gln Asp Asp Leu Gly Pro Pro

665

670

675

caa tgt aag tct att aca cta gag cga gga cca gat ggc tta ggc ttc 2118

Gln Cys Lys Ser Ile Thr Leu Glu Arg Gly Pro Asp Gly Leu Gly Phe

680

685

690

agt ata gtt gga gga tat ggc agc cct cat gga gac tta ccc att tat 2166

Ser Ile Val Gly Gly Tyr Gly Ser Pro His Gly Asp Leu Pro Ile Tyr

695

700

705

gtt aaa aca gtg ttt gca aag gga gca gcc tct gaa gac gga cgt ctg 2214

Val Lys Thr Val Phe Ala Lys Gly Ala Ala Ser Glu Asp Gly Arg Leu

710

715

720

aaa agg ggc gat cag atc att gct gtc aat ggg cag agt cta gaa gga 2262

Lys Arg Gly Asp Gln Ile Ile Ala Val Asn Gly Gln Ser Leu Glu Gly

725

730

735

740

gtc acc cat gaa gaa gct gtt gcc atc ctt aaa cgg aca aaa ggc act 2310

Val Thr His Glu Glu Ala Val Ala Ile Leu Lys Arg Thr Lys Gly Thr

745

750

755

gtc act ttg atg gtt ctc tct tgaattggct gccagaattg aaccaaccca 2361

Val Thr Leu Met Val Leu Ser

760

58 /160

accctagct cacctcctac tgtaaagaga atgcactggt cctgacaatt tttatgctgt 2421

gttcagccgg gtcttcaaaa ctgtaggggg gaaataacac ttaagtttct tttctcatc 2481

tagaaatgct ttccttactg acaacctaac atcatttttc tttcttctt gcattttgtg 2541

aacttaaaga gaaggaatat ttgtgtaggt gaatctcggt tttatttgtg gagatatcta 2601

atgttttgta gtcacatggg caagaattat tacatgctaa gctggttagt ataaagaaag 2661

ataattctaa agctaacc aaagaaatggc ttcagtaagt taggatgaaa aatgaaaata 2721

taaaataaag aagaaaatct cgaggagttt aaaaaaaatg cctcaatttg gcaatctacc 2781

tcctctcccc accccaaact aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2819

<210> 60

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 60

gcccttagga cgcgtaatac gactc

25

59 /160

<210> 61

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 61

agccagtatc tgatctccga ctttg

25

<210> 62

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 62

attttcactt tagaaggggc acat

25

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

60 /160

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 63

ggcataactt tacttacttg

20

<210> 64

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 64

atctactaag tcagcatcat

20

<210> 65

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 65

atttcaggt gtgtagtcat

20

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 66

ttccttctgt gctaccgat

20

<210> 67

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 67

ggactatctt ccagaacatg

20

<210> 68

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

62 /160

<400> 68

atcgggtcca ttccattcag agagg

25

<210> 69

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 69

aattgtcaag agagaaccat caaagtgg

28

<210> 70

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 7

atcgaagggt agtaatcaca cacag

25

<210> 71

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 71

aattgctata ctggatccag agagtgg

27

<210> 72

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Peptide Sequence

<400> 72

Val Asp Lys Glu Asp Glu Phe Gly Tyr Ser Trp Lys Asn Ile Arg Glu

1

5

10

15

Arg Tyr Gly Cys Gly

20

<210> 73

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

64 /160

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 73

tttgtgcca ccagagccaa gtcag

25

<210> 74

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 74

gtgaaagggg taaaggctta gcaac

25

<210> 75

<211> 1776

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 75

ca att aca cat cag cag gct atc agc atc ctg cag aaa gcc aaa gat

47

Ile Thr His Gln Gln Ala Ile Ser Ile Leu Gln Lys Ala Lys Asp

1

5

10

15

acc gtc cag cta gtt att gcc aga ggc tca ttg cct cag ctt gtc agc

95

65 /160

Thr Val Gln Leu Val Ile Ala Arg Gly Ser Leu Pro Gln Leu Val Ser

20

25

30

ccc ata gtt tcc cgt tct cca tct gca gcc agc aca att tca gct cac

143

Pro Ile Val Ser Arg Ser Pro Ser Ala Ala Ser Thr Ile Ser Ala His

35

40

45

tct aat ccg gtt cac tgg caa cac atg gaa acg att gaa ttg gtg aat

191

Ser Asn Pro Val His Trp Gln His Met Glu Thr Ile Glu Leu Val Asn

50

55

60

gat gga tct ggt ttg gga ttt ggc atc ata gga gga aaa gca act ggt

239

Asp Gly Ser Gly Leu Gly Phe Gly Ile Ile Gly Gly Lys Ala Thr Gly

65

70

75

gtg ata gta aaa acc att ctg cct gga gga gta gct gat cag cat ggg

287

Val Ile Val Lys Thr Ile Leu Pro Gly Gly Val Ala Asp Gln His Gly

80

85

90

95

cgt tta tgc agt gga gac cac att cta aag att ggt gac aca gat cta

335

Arg Leu Cys Ser Gly Asp His Ile Leu Lys Ile Gly Asp Thr Asp Leu

100

105

110

gca gga atg agc agt gag caa gta gca caa gtc ctt agg caa tgt gga

383

Ala Gly Met Ser Ser Glu Gln Val Ala Gln Val Leu Arg Gln Cys Gly

115

120

125

aat aga gtt aag ttg atg att gca aga agt gcc ata gaa gaa cgt aca

431

66 /160

Asn Arg Val Lys Leu Met Ile Ala Arg Ser Ala Ile Glu Glu Arg Thr

130

135

140

gca ccc act gct ttg ggc atc acc ctc tcc tca tcc cca act tca acg 479

Ala Pro Thr Ala Leu Gly Ile Thr Leu Ser Ser Ser Pro Thr Ser Thr

145

150

155

cca gag ttg cgg gtt gat gct tct act cag aaa ggt gaa gaa agt gag 527

Pro Glu Leu Arg Val Asp Ala Ser Thr Gln Lys Gly Glu Glu Ser Glu

160

165

170

175

aca ttt gat gta gaa ctc act aaa aat gtc caa gga tta gga att acc 575

Thr Phe Asp Val Glu Leu Thr Lys Asn Val Gln Gly Leu Gly Ile Thr

180

185

190

att gct ggc tac att gga gat aaa aaa ttg gaa cct tca gga atc ttt 623

Ile Ala Gly Tyr Ile Gly Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Ile Phe

195

200

205

gta aag agc att aca aaa agc agt gcc gtt gag cat gat gga aga atc 671

Val Lys Ser Ile Thr Lys Ser Ser Ala Val Glu His Asp Gly Arg Ile

210

215

220

caa att gga gac caa att ata gca gta gat ggc aca aac ctt cag ggt 719

Gln Ile Gly Asp Gln Ile Ile Ala Val Asp Gly Thr Asn Leu Gln Gly

225

230

235

ttt act aat cag caa gca gta gag gta ttg cga cat aca gga caa act 767

67 /160

Phe Thr Asn Gln Gln Ala Val Glu Val Leu Arg His Thr Gly Gln Thr

240

245

250

255

gtg ctc ctg aca cta atg agg aga gga atg aag cag gaa gcc gag ctc

815

Val Leu Leu Thr Leu Met Arg Arg Gly Met Lys Gln Glu Ala Glu Leu

260

265

270

atg tca agg gaa gac gtc aca aaa gat gca gat ttg tct cct gtt aat

863

Met Ser Arg Glu Asp Val Thr Lys Asp Ala Asp Leu Ser Pro Val Asn

275

280

285

gcc agc ata atc aaa gaa aat tat gaa aaa gat gaa gat ttt tta tct

911

Ala Ser Ile Ile Lys Glu Asn Tyr Glu Lys Asp Glu Asp Phe Leu Ser

290

295

300

tcg acg aga aac acc aac ata tta cca act gaa gaa gaa ggg tat cca

959

Ser Thr Arg Asn Thr Asn Ile Leu Pro Thr Glu Glu Glu Gly Tyr Pro

305

310

315

tta ctg tca gct gag ata gaa gaa ata gaa gat gca caa aaa caa gaa

1007

Leu Leu Ser Ala Glu Ile Glu Glu Ile Glu Asp Ala Gln Lys Gln Glu

320

325

330

335

gct gct ctg ctg aca aaa tgg caa agg att atg gga att aac tat gaa

1055

Ala Ala Leu Leu Thr Lys Trp Gln Arg Ile Met Gly Ile Asn Tyr Glu

340

345

350

ata gtg gtg gcc cat gtg agc aag ttt agt gag aac agt gga ttg ggg

1103

68 /160

Ile Val Val Ala His Val Ser Lys Phe Ser Glu Asn Ser Gly Leu Gly

355

360

365

ata agc ctg gaa gcg aca gtg gga cat cat ttt atc cga tct gtt cta 1151

Ile Ser Leu Glu Ala Thr Val Gly His His Phe Ile Arg Ser Val Leu

370

375

380

cca gag ggt cct gtt gga cac agc ggg aag ctc ttc agt gga gac gag 1199

Pro Glu Gly Pro Val Gly His Ser Gly Lys Leu Phe Ser Gly Asp Glu

385

390

395

cta ttg gaa gta aat ggc ata act tta ctt ggg gaa aat cac caa gat 1247

Leu Leu Glu Val Asn Gly Ile Thr Leu Leu Gly Glu Asn His Gln Asp

400

405

410

415

gtg gtg aat atc tta aaa gaa ctg cct ata gaa gtg aca atg gtg tgc 1295

Val Val Asn Ile Leu Lys Glu Leu Pro Ile Glu Val Thr Met Val Cys

420

425

430

tgt cgt cga act gtg cca ccc acc acc caa tca gaa ttg gat agc ctg 1343

Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser Leu

435

440

445

gac tta tgt gat att gag cta aca gaa aag cct cac gta gat cta ggt 1391

Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu Gly

450

455

460

gag ttc atc ggg tca tca gag cca gag gat cca gtg ctg gcg atg act 1439

69 /160

Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu Pro Glu Asp Pro Val Leu Ala Met Thr

465

470

475

gat gcg ggt cag agt aca gaa gag gtt caa gca cct ttg gcc atg tgg 1487

Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met Trp

480

485

490

495

gag gct ggc att cag cac ata atg ctg gag aaa ggg agc aaa gga ctt 1535

Glu Ala Gly Ile Gln His Ile Met Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly Leu

500

505

510

ggt ttt agc att tta gat tat cag gat cca att gat cca gca agc act 1583

Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser Thr

515

520

525

gtg att ata att cgt tct ttg gtg cct ggc ggc att gct gaa aag gat 1631

Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys Asp

530

535

540

gga cga ctt ctt cct ggt gac cga ctc atg ttt gta aac gat gtt aac 1679

Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val Asn

545

550

555

ttg gaa aac agc agt ctt gag gaa gct gta gaa gca ctg aag gga gca 1727

Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly Ala

560

565

570

575

ccg tca ggg act gtg aga ata gga gtt gct aag cct tta ccc ctt tc 1774

70 /160

Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu

580

585

590

ac

1776

<210> 76

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 76

gcagatggag aacgggaaac tatgg

76

<210> 77

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially Synthesized Primer Sequence

<400> 77

gaacgggaaa ctatggggct gacaa

25

<210> 78

<211> 777

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 78

ttctcagtca cgcagttcca ttttaattgc tgттаатсat ttcagagaag aacactgaac 60

tttgaaaaaa atg ttg gaa gcc att gac aaa aat cgg gcc ctg cat gca 109

Met Leu Glu Ala Ile Asp Lys Asn Arg Ala Leu His Ala

1

5

10

gca gag cgc ttg caa acc aag ctg cga gaa cgt ggg gat gta gca aat 157

Ala Glu Arg Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Arg Gly Asp Val Ala Asn

15

20

25

gaa gac aaa ctg agc ctt ctg aag tca gtc ctg cag agc cct ctc ttc 205

Glu Asp Lys Leu Ser Leu Leu Lys Ser Val Leu Gln Ser Pro Leu Phe

30

35

40

45

agt cag att ctg agc ctt cag act tct gta cag cag ctg aaa gac cag 253

Ser Gln Ile Leu Ser Leu Gln Thr Ser Val Gln Gln Leu Lys Asp Gln

50

55

60

gta aat att gca act tca gca act tca aat att gaa tat gcc cac gtt 301

Val Asn Ile Ala Thr Ser Ala Thr Ser Asn Ile Glu Tyr Ala His Val

65

70

75

72 /160

cct cat ctc agc cca gct gtg att cct act ctg caa aat gaa tcg ttt	349
Pro His Leu Ser Pro Ala Val Ile Pro Thr Leu Gln Asn Glu Ser Phe	
80 85 90	
tta tta tcc cca aac aat ggg aat ctg gaa gca ctt aca gga cct ggt	397
Leu Leu Ser Pro Asn Asn Gly Asn Leu Glu Ala Leu Thr Gly Pro Gly	
95 100 105	
att cca cac att aat ggg aaa cct gct tgt gat gaa ttt gat cag ctt	445
Ile Pro His Ile Asn Gly Lys Pro Ala Cys Asp Glu Phe Asp Gln Leu	
110 115 120 125	
atc aaa aat atg gcc cag ggt cgc cat gta gaa gtt ttt gag ctc ctc	493
Ile Lys Asn Met Ala Gln Gly Arg His Val Glu Val Phe Glu Leu Leu	
130 135 140	
aaa cct cca tct gga ggc ctt ggg ttt agt gtt gtg gga cta aga agt	541
Lys Pro Pro Ser Gly Gly Leu Gly Phe Ser Val Val Gly Leu Arg Ser	
145 150 155	
gaa aac aga gga gag ctg gga ata ttt gtt caa gag ata caa gag ggc	589
Glu Asn Arg Gly Glu Leu Gly Ile Phe Val Gln Glu Ile Gln Glu Gly	
160 165 170	
agt gtg gcc cat aga gat gga aga ttg aaa gaa act gat caa att ctt	637
Ser Val Ala His Arg Asp Gly Arg Leu Lys Glu Thr Asp Gln Ile Leu	
175 180 185	

73 /160

gct atc aat gga cag gct ctt gat cag aca att aca cat cag cag gct 685

Ala Ile Asn Gly Gln Ala Leu Asp Gln Thr Ile Thr His Gln Gln Ala

190 195 200 205

atc agc atc ctg cag aaa gcc aaa gat act gtc cag cta gtt att gcc 733

Ile Ser Ile Leu Gln Lys Ala Lys Asp Thr Val Gln Leu Val Ile Ala

210 215 220

aga ggc tca ttg cct cag ctt gtc agc ccc ata gtt tcc cgt 775

Arg Gly Ser Leu Pro Gln Leu Val Ser Pro Ile Val Ser Arg

225 230 235

tc 777

<210> 79

<211> 755

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 79

tt cct tct gtg cta ccc gat tca gct gga aag ggc tct gag tac ctg 47

Pro Ser Val Leu Pro Asp Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu Tyr Leu

1 5 10 15

ctt gaa cag agc tcc ctg gcc tgt aat gct gag tgt gtc atg ctt caa 95

Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln

20 25 30

74 /160

aat gta tct aaa gaa tct ttt gaa agg act att aat ata gca aaa ggc 143
 Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly
 35 40 45

aat tct agc cta gga atg aca gtt agt gct aat aaa gat ggc ttg ggg 191
 Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly
 50 55 60

atg atc gtt cga agc att att cat gga ggt gcc att agt cga gat ggc 239
 Met Ile Val Arg Ser Ile Ile His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly
 65 70 75

cgg att gcc att ggg gac tgc atc ttg tcc att aat gaa gag tct acc 287
 Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr
 80 85 90 95

atc agt gta acc aat gcc cag gca cga gct atg ttg aga aga cat tct 335
 Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser
 100 105 110

ctc att ggc cct gac ata aaa att act tat gtg cct gca gaa cat ttg 383
 Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu
 115 120 125

gaa gag ttc aaa ata agc ttg gga caa caa tct gga aga gta atg gca 431
 Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala
 130 135 140

75 /160

ctg gat att ttt tct tca tac act ggc aga gac att cca gaa tta cca 479
Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro
145 150 155

gag cga gaa gag gga gag ggt gaa gaa agc gaa ctt caa aac aca gca 527
Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala
160 165 170 175

tat agc aat tgg aat cag ccc agg cgg gtg gaa ctc tgg aga gaa cca 575
Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro
180 185 190

agc aaa tcc tta ggc atc agc att gtt ggt gga cga ggg atg ggg agt 623
Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser
195 200 205

cgg cta agc aat gga gaa gtg atg agg ggc att ttc atc aaa cat gtt 671
Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val
210 215 220

ctg gaa gat agt cca gct ggc aaa aat gga acc ttg aaa cct gga gat 719
Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp
225 230 235

aga atc gta gag gca ccc agt cag tca gag tca gag 755
Arg Ile Val Glu Ala Pro Ser Gln Ser Glu Ser Glu
240 245 250

76 /160

<210> 80

<211> 865

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 80

tt cct tct gtg cta ccc gat tca gct gga aag ggc tct gag tac ctg 47

Pro Ser Val Leu Pro Asp Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu Tyr Leu

1 5 10 15

ctt gaa cag agc tcc ctg gcc tgt aat gct gag tgt gtc atg ctt caa 95

Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln

20 25 30

aat gta tct aaa gaa tct ttt gaa agg act att aat ata gca aaa ggc 143

Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly

35 40 45

aat tct agc cta gga atg aca gtt agt gct aat aaa gat ggc ttg ggc 191

Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly

50 55 60

atg atc gtt cga agc att att cat gga ggt gcc att agt cga gat ggc 239

Met Ile Val Arg Ser Ile Ile His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly

65 70 75

cgg att gcc att ggg gac tgc atc ttg tcc att aat gaa gag tct acc 287

77 /160

Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr

80

85

90

95

atc agt gta acc aat gcc cag gca cga gct atg ttg aga aga cat tct

335

Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser

100

105

110

ctc att ggc cct gac ata aaa att act tat gtg cct gca gaa cat ttg

383

Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu

115

120

125

gaa gag ttc aaa ata agc ttg gga caa caa tct gga aga gta atg gca

431

Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala

130

135

140

ctg gat att ttt tct tca tac act ggc aga gac att cca gaa tta cca

479

Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro

145

150

155

gag cga gaa gag gga gag ggt gaa gaa agc gaa ctt caa aac aca gca

527

Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala

160

165

170

175

tat agc aat tgg aat cag ccc agg cgg gtg gaa ctc tgg aga gaa cca

575

Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro

180

185

190

agc aaa tcc tta ggc atc agc att gtt ggt gga cga ggg atg ggg agt

623

78 /160

Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser

195

200

205

cgg cta agc aat gga gaa gtg atg agg ggc att ttc atc aaa cat gtt 671

Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val

210

215

220

ctg gaa gat agt cca gct ggc aaa aat gga acc ttg aaa cct gga gat 719

Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp

225

230

235

aga atc gta gag gtg gat gga atg gac ctc aga gat gca agc cat gaa 767

Arg Ile Val Glu Val Asp Gly Met Asp Leu Arg Asp Ala Ser His Glu

240

245

250

255

caa gct gtg gaa gcc att cgg aaa gca ggc aac cct gta gtc ttt atg 815

Gln Ala Val Glu Ala Ile Arg Lys Ala Gly Asn Pro Val Val Phe Met

260

265

270

gta tag agc ttt att aca gac caa ggg cac cca gtc agt cag agt cag 863

Val

275

280

285

ag

865

<210> 81

<211> 965

<212> DNA

79 /160

<213> Homo sapience

<400> 81

tt cct tct gtg cta ccc gat tca gct gga aag ggc tct gag tac ctg	47
--	----

Pro Ser Val Leu Pro Asp Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu Tyr Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

ctt gaa cag agc tcc ctg gcc tgt aat gct gag tgt gtc atg ctt caa	95
---	----

Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln

20	25	30
----	----	----

aat gta tct aaa gaa tct ttt gaa agg act att aat ata gca aaa ggc	143
---	-----

Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly

35	40	45
----	----	----

aat tct agc cta gga atg aca gtt agt gct aat aaa gat ggc ttg ggg	191
---	-----

Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly

50	55	60
----	----	----

atg atc gtt cga agc att att cat gga ggt gcc att agt cga gat ggc	239
---	-----

Met Ile Val Arg Ser Ile Ile His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly

65	70	75
----	----	----

cgg att gcc att ggg gac tgc atc ttg tcc att aat gaa gag tct acc	287
---	-----

Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr

80	85	90	95
----	----	----	----

atc agt gta acc aat gcc cag gca cga gct atg ttg aga aga cat tct	335
---	-----

80 /160

Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser

100

105

110

ctc att ggc cct gac ata aaa att act tat gtg cct gca gaa cat ttg 383

Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu

115

120

125

gaa gag ttc aaa ata agc ttg gga caa caa tct gga aga gta atg gca 431

Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala

130

135

140

ctg gat att ttt tct tca tac act ggc aga gac att cca gaa tta cca 479

Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro

145

150

155

gag cga gaa gag gga gag ggt gaa gaa agc gaa ctt caa aac aca gca 527

Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala

160

165

170

175

tat agc aat tgg aat cag ccc agg cgg gtg gaa ctc tgg aga gaa cca 575

Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro

180

185

190

agc aaa tcc tta ggc atc agc att gtt ggt gga cga ggg atg ggg agt 623

Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser

195

200

205

cgg cta agc aat gga gaa gtg atg agg ggc att ttc atc aaa cat gtt 671

81 /160

Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val

210

215

220

ctg gaa gat agt cca gct ggc aaa aat gga acc ttg aaa cct gga gat

719

Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp

225

230

235

aga atc gta gag gtg gat gga atg gac ctc aga gat gca agc cat gaa

767

Arg Ile Val Glu Val Asp Gly Met Asp Leu Arg Asp Ala Ser His Glu

240

245

250

255

caa gct gtg gaa gcc att cgg aaa gca ggc aac cct gta gtc ttt atg

815

Gln Ala Val Glu Ala Ile Arg Lys Ala Gly Asn Pro Val Val Phe Met

260

265

270

gta cag agc att ata aac aga cca agg aaa tcc cct ttg cct tcc ttg

863

Val Gln Ser Ile Ile Asn Arg Pro Arg Lys Ser Pro Leu Pro Ser Leu

275

280

285

ctg cac aac ctt tac cct aag tac aac ttc agc agc act aac cca ttt

911

Leu His Asn Leu Tyr Pro Lys Tyr Asn Phe Ser Ser Thr Asn Pro Phe

290

295

300

gct gac tct cta caa atc aac gcc gac aag gca ccc agt cag tca gag

959

Ala Asp Ser Leu Gln Ile Asn Ala Asp Lys Ala Pro Ser Gln Ser Glu

305

310

315

tca gag

965

82 /160

Ser Glu

320

<210> 82

<211> 2000

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Leu Glu Ala Ile Asp Lys Asn Arg Ala Leu His Ala
1 5 10
Ala Glu Arg Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Arg Gly Asp Val Ala Asn
15 20 25
Glu Asp Lys Leu Ser Leu Leu Lys Ser Val Leu Gln Ser Pro Leu Phe
30 35 40 45
Ser Gln Ile Leu Ser Leu Gln Thr Ser Val Gln Gln Leu Lys Asp Gln
50 55 60
Val Asn Ile Ala Thr Ser Ala Thr Ser Asn Ile Glu Tyr Ala His Val
65 70 75
Pro His Leu Ser Pro Ala Val Ile Pro Thr Leu Gln Asn Glu Ser Phe
80 85 90
Leu Leu Ser Pro Asn Asn Gly Asn Leu Glu Ala Leu Thr Gly Pro Gly
95 100 105
Ile Pro His Ile Asn Gly Lys Pro Ala Cys Asp Glu Phe Asp Gln Leu
110 115 120 125
Ile Lys Asn Met Ala Gln Gly Arg His Val Glu Val Phe Glu Leu Leu
130 135 140
Lys Pro Pro Ser Gly Gly Leu Gly Phe Ser Val Val Gly Leu Arg Ser

83 /160

145 150 155
Glu Asn Arg Gly Glu Leu Gly Ile Phe Val Gln Glu Ile Gln Glu Gly
160 165 170
Ser Val Ala His Arg Asp Gly Arg Leu Lys Glu Thr Asp Gln Ile Leu
175 180 185
Ala Ile Asn Gly Gln Ala Leu Asp Gln Thr Ile Thr His Gln Gln Ala
190 195 200 205
Ile Ser Ile Leu Gln Lys Ala Lys Asp Thr Val Gln Leu Val Ile Ala
210 215 220
Arg Gly Ser Leu Pro Gln Leu Val Ser Pro Ile Val Ser Arg Ser Pro
225 230 235
Ser Ala Ala Ser Thr Ile Ser Ala His Ser Asn Pro Val His Trp Gln
240 245 250
His Met Glu Thr Ile Glu Leu Val Asn Asp Gly Ser Gly Leu Gly Phe
255 260 265
Gly Ile Ile Gly Gly Lys Ala Thr Gly Val Ile Val Lys Thr Ile Leu
270 275 280 285
Pro Gly Gly Val Ala Asp Gln His Gly Arg Leu Cys Ser Gly Asp His
290 295 300
Ile Leu Lys Ile Gly Asp Thr Asp Leu Ala Gly Met Ser Ser Glu Gln
305 310 315
Val Ala Gln Val Leu Arg Gln Cys Gly Asn Arg Val Lys Leu Met Ile
320 325 330
Ala Arg Ser Ala Ile Glu Glu Arg Thr Ala Pro Thr Ala Leu Gly Ile
335 340 345
Thr Leu Ser Ser Ser Pro Thr Ser Thr Pro Glu Leu Arg Val Asp Ala
350 355 360 365
Ser Thr Gln Lys Gly Glu Glu Ser Glu Thr Phe Asp Val Glu Leu Thr

84 /160

370 375 380
Lys Asn Val Gln Gly Leu Gly Ile Thr Ile Ala Gly Tyr Ile Gly Asp
385 390 395
Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Ile Phe Val Lys Ser Ile Thr Lys Ser
400 405 410
Ser Ala Val Glu His Asp Gly Arg Ile Gln Ile Gly Asp Gln Ile Ile
415 420 425
Ala Val Asp Gly Thr Asn Leu Gln Gly Phe Thr Asn Gln Gln Ala Val
430 435 440 445
Glu Val Leu Arg His Thr Gly Gln Thr Val Leu Leu Thr Leu Met Arg
450 455 460
Arg Gly Met Lys Gln Glu Ala Glu Leu Met Ser Arg Glu Asp Val Thr
465 470 475
Lys Asp Ala Asp Leu Ser Pro Val Asn Ala Ser Ile Ile Lys Glu Asn
480 485 490
Tyr Glu Lys Asp Glu Asp Phe Leu Ser Ser Thr Arg Asn Thr Asn Ile
495 500 505
Leu Pro Thr Glu Glu Glu Gly Tyr Pro Leu Leu Ser Ala Glu Ile Glu
510 515 520 525
Glu Ile Glu Asp Ala Gln Lys Gln Glu Ala Ala Leu Leu Thr Lys Trp
530 535 540
Gln Arg Ile Met Gly Ile Asn Tyr Glu Ile Val Val Ala His Val Ser
545 550 555
Lys Phe Ser Glu Asn Ser Gly Leu Gly Ile Ser Leu Glu Ala Thr Val
560 565 570
Gly His His Phe Ile Arg Ser Val Leu Pro Glu Gly Pro Val Gly His
575 580 585
Ser Gly Lys Leu Phe Ser Gly Asp Glu Leu Leu Glu Val Asn Gly Ile

85 /160

590 595 600 605
Thr Leu Leu Gly Glu Asn His Gln Asp Val Val Asn Ile Leu Lys Glu
 610 615 620
Leu Pro Ile Glu Val Thr Met Val Cys Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro
 625 630 635
Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser Leu Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu
 640 645 650
Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu Gly Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu
 655 660 665
Pro Glu Asp Pro Val Leu Ala Met Thr Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu
670 675 680 685
Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met Trp Glu Ala Gly Ile Gln His Ile
 690 695 700
Met Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr
 705 710 715
Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser Thr Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu
 720 725 730
Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys Asp Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp
 735 740 745
Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val Asn Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu
750 755 760 765
Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly Ala Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile
 770 775 780
Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu Ser Pro Glu Glu Gly Tyr Val Ser
 785 790 795
Ala Lys Glu Asp Ser Phe Leu Tyr Pro Pro His Ser Cys Glu Glu Ala
 800 805 810
Gly Leu Ala Asp Lys Pro Leu Phe Arg Ala Asp Leu Ala Leu Val Gly

86 /160

815	820	825	
Thr Asn Asp Ala Asp Leu Val Asp Glu Ser Thr Phe Glu Ser Pro Tyr			
830	835	840	845
Ser Pro Glu Asn Asp Ser Ile Tyr Ser Thr Gln Ala Ser Ile Leu Ser			
850	855	860	
Leu His Gly Ser Ser Cys Gly Asp Gly Leu Asn Tyr Gly Ser Ser Leu			
865	870	875	
Pro Ser Ser Pro Pro Lys Asp Val Ile Glu Asn Ser Cys Asp Pro Val			
880	885	890	
Leu Asp Leu His Met Ser Leu Glu Glu Leu Tyr Thr Gln Asn Leu Leu			
895	900	905	
Glu Arg Gln Asp Glu Asn Thr Pro Ser Val Asp Ile Ser Met Gly Pro			
910	915	920	925
Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Asp Tyr Thr Pro Ala Asn Ala Ile Glu			
930	935	940	
Gln Gln Tyr Glu Cys Glu Asn Thr Ile Val Trp Thr Glu Ser His Leu			
945	950	955	
Pro Ser Glu Val Ile Ser Ser Ala Glu Leu Pro Ser Val Leu Pro Asp			
960	965	970	
Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu His Leu Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala			
975	980	985	
Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe			
990	995	1000	1005
Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr			
1010	1015	1020	
Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile			
1025	1030	1035	
His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys			

87 /160

1040	1045	1050	
Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln			
1055	1060	1065	
Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys			
1070	1075	1080	1085
Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu			
1090	1095	1100	
Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr			
1105	1110	1115	
Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly			
1120	1125	1130	
Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro			
1135	1140	1145	
Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser			
1150	1155	1160	1165
Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val			
1170	1175	1180	
Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly			
1185	1190	1195	
Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp Arg Ile Val Glu Ala Pro Ser			
1200	1205	1210	
Gln Ser Glu Ser Glu Pro Glu Lys Ala Pro Leu Cys Ser Val Pro Pro			
1215	1220	1225	
Pro Pro Pro Ser Ala Phe Ala Glu Met Gly Ser Asp His Thr Gln Ser			
1230	1235	1240	1245
Ser Ala Ser Lys Ile Ser Gln Asp Val Asp Lys Glu Asp Glu Phe Gly			
1250	1255	1260	
Tyr Ser Trp Lys Asn Ile Arg Glu Arg Tyr Gly Thr Leu Thr Gly Glu			

1265	1270	1275	
Leu His Met Ile Glu Leu Glu Lys Gly His Ser Gly Leu Gly Leu Ser			
1280	1285	1290	
Leu Ala Gly Asn Lys Asp Arg Ser Arg Met Ser Val Phe Ile Val Gly			
1295	1300	1305	
Ile Asp Pro Asn Gly Ala Ala Gly Lys Asp Gly Arg Leu Gln Ile Ala			
1310	1315	1320	1325
Asp Glu Leu Leu Glu Ile Asn Gly Gln Ile Leu Tyr Gly Arg Ser His			
1330	1335	1340	
Gln Asn Ala Ser Ser Ile Ile Lys Cys Ala Pro Ser Lys Val Lys Ile			
1345	1350	1355	
Ile Phe Ile Arg Asn Lys Asp Ala Val Asn Gln Met Ala Val Cys Pro			
1360	1365	1370	
Gly Asn Ala Val Glu Pro Leu Pro Ser Asn Ser Glu Asn Leu Gln Asn			
1375	1380	1385	
Lys Glu Thr Glu Pro Thr Val Thr Thr Ser Asp Ala Ala Val Asp Leu			
1390	1395	1400	1405
Ser Ser Phe Lys Asn Val Gln His Leu Glu Leu Pro Lys Asp Gln Gly			
1410	1415	1420	
Gly Leu Gly Ile Ala Ile Ser Glu Glu Asp Thr Leu Ser Gly Val Ile			
1425	1430	1435	
Ile Lys Ser Leu Thr Glu His Gly Val Ala Ala Thr Asp Gly Arg Leu			
1440	1445	1450	
Lys Val Gly Asp Gln Ile Leu Ala Val Asp Asp Glu Ile Val Val Gly			
1455	1460	1465	
Tyr Pro Ile Glu Lys Phe Ile Ser Leu Leu Lys Thr Ala Lys Met Thr			
1470	1475	1480	1485
Val Lys Leu Thr Ile His Ala Glu Asn Pro Asp Ser Gln Ala Val Pro			

89 /160

1490	1495	1500	
Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly Glu Lys Lys Asn Ser Ser Gln Ser			
1505	1510	1515	
Leu Met Val Pro Gln Ser Gly Ser Pro Glu Pro Glu Ser Ile Arg Asn			
1520	1525	1530	
Thr Ser Arg Ser Ser Thr Pro Ala Ile Phe Ala Ser Asp Pro Ala Thr			
1535	1540	1545	
Cys Pro Ile Ile Pro Gly Cys Glu Thr Thr Ile Glu Ile Ser Lys Gly			
1550	1555	1560	1565
Arg Thr Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gly Gly Ser Asp Thr Leu Leu			
1570	1575	1580	
Gly Ala Phe Ile Ile His Glu Val Tyr Glu Glu Gly Ala Ala Cys Lys			
1585	1590	1595	
Asp Gly Arg Leu Trp Ala Gly Asp Gln Ile Leu Glu Val Asn Gly Ile			
1600	1605	1610	
Asp Leu Arg Lys Ala Thr His Asp Glu Ala Ile Asn Val Leu Arg Gln			
1615	1620	1625	
Thr Pro Gln Arg Val Arg Leu Thr Leu Tyr Arg Asp Glu Ala Pro Tyr			
1630	1635	1640	1645
Lys Glu Glu Glu Val Cys Asp Thr Leu Thr Ile Glu Leu Gln Lys Lys			
1650	1655	1660	
Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gly Lys Arg Asn Asp Thr			
1665	1670	1675	
Gly Val Phe Val Ser Asp Ile Val Lys Gly Gly Ile Ala Asp Pro Asp			
1680	1685	1690	
Gly Arg Leu Ile Gln Gly Asp Gln Ile Leu Leu Val Asn Gly Glu Asp			
1695	1700	1705	
Val Arg Asn Ala Ser Gln Glu Ala Val Ala Ala Leu Leu Lys Cys Ser			

90 /160

1710 1715 1720 1725
Leu Gly Thr Val Thr Leu Glu Val Gly Arg Ile Lys Ala Gly Pro Phe
 1730 1735 1740
His Ser Glu Arg Arg Pro Ser Gln Thr Ser Gln Val Ser Glu Gly Ser
 1745 1750 1755
Leu Ser Ser Phe Thr Phe Pro Leu Ser Gly Ser Ser Thr Ser Glu Ser
 1760 1765 1770
Leu Glu Ser Ser Ser Lys Lys Asn Ala Leu Ala Ser Glu Ile Gln Gly
 1775 1780 1785
Leu Arg Thr Val Glu Met Lys Lys Gly Pro Thr Asp Ser Leu Gly Ile
1790 1795 1800 1805
Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Ser Pro Leu Gly Asp Val Pro Ile Phe
 1810 1815 1820
Ile Ala Met Met His Pro Thr Gly Val Ala Ala Gln Thr Gln Lys Leu
 1825 1830 1835
Arg Val Gly Asp Arg Ile Val Thr Ile Cys Gly Thr Ser Thr Glu Gly
 1840 1845 1850
Met Thr His Thr Gln Ala Val Asn Leu Leu Lys Asn Ala Ser Gly Ser
 1855 1860 1865
Ile Glu Met Gln Val Val Ala Gly Gly Asp Val Ser Val Val Thr Gly
1870 1875 1880 1885
His His Gln Glu Pro Ala Ser Ser Ser Leu Ser Phe Thr Gly Leu Thr
 1890 1895 1900
Ser Thr Ser Ile Phe Gln Asp Asp Leu Gly Pro Pro Gln Cys Lys Ser
 1905 1910 1915
Ile Thr Leu Glu Arg Gly Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Ile Val Gly
 1920 1925 1930
Gly Tyr Gly Ser Pro His Gly Asp Leu Pro Ile Tyr Val Lys Thr Val

91 /160

1935 1940 1945
 Phe Ala Lys Gly Ala Ala Ser Glu Asp Gly Arg Leu Lys Arg Gly Asp
 1950 1955 1960 1965
 Gln Ile Ile Ala Val Asn Gly Gln Ser Leu Glu Gly Val Thr His Glu
 1970 1975 1980
 Glu Ala Val Ala Ile Leu Lys Arg Thr Lys Gly Thr Val Thr Leu Met
 1985 1990 1995
 Val Leu Ser
 2000

<210> 83

<211> 2070

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 83

Met Leu Glu Ala Ile Asp Lys Asn Arg Ala Leu His Ala
 1 5 10
 Ala Glu Arg Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Arg Gly Asp Val Ala Asn
 15 20 25
 Glu Asp Lys Leu Ser Leu Leu Lys Ser Val Leu Gln Ser Pro Leu Phe
 30 35 40 45
 Ser Gln Ile Leu Ser Leu Gln Thr Ser Val Gln Gln Leu Lys Asp Gln
 50 55 60
 Val Asn Ile Ala Thr Ser Ala Thr Ser Asn Ile Glu Tyr Ala His Val
 65 70 75
 Pro His Leu Ser Pro Ala Val Ile Pro Thr Leu Gln Asn Glu Ser Phe
 80 85 90

92 /160

Leu Leu Ser Pro Asn Asn Gly Asn Leu Glu Ala Leu Thr Gly Pro Gly
95 100 105

Ile Pro His Ile Asn Gly Lys Pro Ala Cys Asp Glu Phe Asp Gln Leu
110 115 120 125

Ile Lys Asn Met Ala Gln Gly Arg His Val Glu Val Phe Glu Leu Leu
130 135 140

Lys Pro Pro Ser Gly Gly Leu Gly Phe Ser Val Val Gly Leu Arg Ser
145 150 155

Glu Asn Arg Gly Glu Leu Gly Ile Phe Val Gln Glu Ile Gln Glu Gly
160 165 170

Ser Val Ala His Arg Asp Gly Arg Leu Lys Glu Thr Asp Gln Ile Leu
175 180 185

Ala Ile Asn Gly Gln Ala Leu Asp Gln Thr Ile Thr His Gln Gln Ala
190 195 200 205

Ile Ser Ile Leu Gln Lys Ala Lys Asp Thr Val Gln Leu Val Ile Ala
210 215 220

Arg Gly Ser Leu Pro Gln Leu Val Ser Pro Ile Val Ser Arg Ser Pro
225 230 235

Ser Ala Ala Ser Thr Ile Ser Ala His Ser Asn Pro Val His Trp Gln
240 245 250

His Met Glu Thr Ile Glu Leu Val Asn Asp Gly Ser Gly Leu Gly Phe
255 260 265

Gly Ile Ile Gly Gly Lys Ala Thr Gly Val Ile Val Lys Thr Ile Leu
270 275 280 285

Pro Gly Gly Val Ala Asp Gln His Gly Arg Leu Cys Ser Gly Asp His
290 295 300

Ile Leu Lys Ile Gly Asp Thr Asp Leu Ala Gly Met Ser Ser Glu Gln
305 310 315

93 /160

Val Ala Gln Val Leu Arg Gln Cys Gly Asn Arg Val Lys Leu Met Ile
320 325 330

Ala Arg Ser Ala Ile Glu Glu Arg Thr Ala Pro Thr Ala Leu Gly Ile
335 340 345

Thr Leu Ser Ser Ser Pro Thr Ser Thr Pro Glu Leu Arg Val Asp Ala
350 355 360 365

Ser Thr Gln Lys Gly Glu Glu Ser Glu Thr Phe Asp Val Glu Leu Thr
370 375 380

Lys Asn Val Gln Gly Leu Gly Ile Thr Ile Ala Gly Tyr Ile Gly Asp
385 390 395

Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Ile Phe Val Lys Ser Ile Thr Lys Ser
400 405 410

Ser Ala Val Glu His Asp Gly Arg Ile Gln Ile Gly Asp Gln Ile Ile
415 420 425

Ala Val Asp Gly Thr Asn Leu Gln Gly Phe Thr Asn Gln Gln Ala Val
430 435 440 445

Glu Val Leu Arg His Thr Gly Gln Thr Val Leu Leu Thr Leu Met Arg
450 455 460

Arg Gly Met Lys Gln Glu Ala Glu Leu Met Ser Arg Glu Asp Val Thr
465 470 475

Lys Asp Ala Asp Leu Ser Pro Val Asn Ala Ser Ile Ile Lys Glu Asn
480 485 490

Tyr Glu Lys Asp Glu Asp Phe Leu Ser Ser Thr Arg Asn Thr Asn Ile
495 500 505

Leu Pro Thr Glu Glu Glu Gly Tyr Pro Leu Leu Ser Ala Glu Ile Glu
510 515 520 525

Glu Ile Glu Asp Ala Gln Lys Gln Glu Ala Ala Leu Leu Thr Lys Trp
530 535 540

94 /160

Gln Arg Ile Met Gly Ile Asn Tyr Glu Ile Val Val Ala His Val Ser
545 550 555

Lys Phe Ser Glu Asn Ser Gly Leu Gly Ile Ser Leu Glu Ala Thr Val
560 565 570

Gly His His Phe Ile Arg Ser Val Leu Pro Glu Gly Pro Val Gly His
575 580 585

Ser Gly Lys Leu Phe Ser Gly Asp Glu Leu Leu Glu Val Asn Gly Ile
590 595 600 605

Thr Leu Leu Gly Glu Asn His Gln Asp Val Val Asn Ile Leu Lys Glu
610 615 620

Leu Pro Ile Glu Val Thr Met Val Cys Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro
625 630 635

Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser Leu Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu
640 645 650

Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu Gly Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu
655 660 665

Pro Glu Asp Pro Val Leu Ala Met Thr Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu
670 675 680 685

Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met Trp Glu Ala Gly Ile Gln His Ile
690 695 700

Met Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr
705 710 715

Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser Thr Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu
720 725 730

Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys Asp Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp
735 740 745

Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val Asn Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu
750 755 760 765

95 /160

Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly Ala Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile
770 775 780

Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu Ser Pro Glu Glu Gly Tyr Val Ser
785 790 795

Ala Lys Glu Asp Ser Phe Leu Tyr Pro Pro His Ser Cys Glu Glu Ala
800 805 810

Gly Leu Ala Asp Lys Pro Leu Phe Arg Ala Asp Leu Ala Leu Val Gly
815 820 825

Thr Asn Asp Ala Asp Leu Val Asp Glu Ser Thr Phe Glu Ser Pro Tyr
830 835 840 845

Ser Pro Glu Asn Asp Ser Ile Tyr Ser Thr Gln Ala Ser Ile Leu Ser
850 855 860

Leu His Gly Ser Ser Cys Gly Asp Gly Leu Asn Tyr Gly Ser Ser Leu
865 870 875

Pro Ser Ser Pro Pro Lys Asp Val Ile Glu Asn Ser Cys Asp Pro Val
880 885 890

Leu Asp Leu His Met Ser Leu Glu Glu Leu Tyr Thr Gln Asn Leu Leu
895 900 905

Glu Arg Gln Asp Glu Asn Thr Pro Ser Val Asp Ile Ser Met Gly Pro
910 915 920 925

Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Asp Tyr Thr Pro Ala Asn Ala Ile Glu
930 935 940

Gln Gln Tyr Glu Cys Glu Asn Thr Ile Val Trp Thr Glu Ser His Leu
945 950 955

Pro Ser Glu Val Ile Ser Ser Ala Glu Leu Pro Ser Val Leu Pro Asp
960 965 970

Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu Tyr Leu Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala
975 980 985

96 /160

Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe
990 995 1000 1005
Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr
1010 1015 1020
Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile
1025 1030 1035
His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys
1040 1045 1050
Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln
1055 1060 1065
Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys
1070 1075 1080 1085
Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu
1090 1095 1100
Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr
1105 1110 1115
Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly
1120 1125 1130
Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro
1135 1140 1145
Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser
1150 1155 1160 1165
Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val
1170 1175 1180
Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val Leu Glu Asp Arg Pro Ala Gly
1185 1190 1195
Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp Arg Ile Val Glu Val Asp Gly
1200 1205 1210

97 /160

Met Asp Leu Arg Asp Ala Ser His Glu Gln Ala Val Glu Ala Ile Arg
 1215 1220 1225
 Lys Ala Gly Asn Pro Val Val Phe Met Val Gln Ser Ile Ile Asn Arg
 1230 1235 1240 1245
 Pro Arg Lys Ser Pro Leu Pro Ser Leu Leu His Asn Leu Tyr Pro Lys
 1250 1255 1260
 Tyr Asn Phe Ser Ser Thr Asn Pro Phe Ala Asp Ser Leu Gln Ile Asn
 1265 1270 1275
 Ala Asp Lys Ala Pro Ser Gln Ser Glu Ser Glu Pro Glu Lys Ala Pro
 1280 1285 1290
 Leu Cys Ser Val Pro Pro Pro Pro Ser Ala Phe Ala Glu Met Gly
 1295 1300 1305
 Ser Asp His Thr Gln Ser Ser Ala Ser Lys Ile Ser Gln Asp Val Asp
 1310 1315 1320 1325
 Lys Glu Asp Glu Phe Gly Tyr Ser Trp Lys Asn Ile Arg Glu Arg Tyr
 1330 1335 1340
 Gly Thr Leu Thr Gly Glu Leu His Met Ile Glu Leu Glu Lys Gly His
 1345 1350 1355
 Ser Gly Leu Gly Leu Ser Leu Ala Gly Asn Lys Asp Arg Ser Arg Met
 1360 1365 1370
 Ser Val Phe Ile Val Gly Ile Asp Pro Asn Gly Ala Ala Gly Lys Asp
 1375 1380 1385
 Gly Arg Leu Gln Ile Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ile Asn Gly Gln Ile
 1390 1395 1400 1405
 Leu Tyr Gly Arg Ser His Gln Asn Ala Ser Ser Ile Ile Lys Cys Ala
 1410 1415 1420
 Pro Ser Lys Val Lys Ile Ile Phe Ile Arg Asn Lys Asp Ala Val Asn
 1425 1430 1435

98 /160

Gln Met Ala Val Cys Pro Gly Asn Ala Val Glu Pro Leu Pro Ser Asn
 1440 1445 1450
 Ser Glu Asn Leu Gln Asn Lys Glu Thr Glu Pro Thr Val Thr Thr Ser
 1455 1460 1465
 Asp Ala Ala Val Asp Leu Ser Ser Phe Lys Asn Val Gln His Leu Glu
 1470 1475 1480 1485
 Leu Pro Lys Asp Gln Gly Gly Leu Gly Ile Ala Ile Ser Glu Glu Asp
 1490 1495 1500
 Thr Leu Ser Gly Val Ile Ile Lys Ser Leu Thr Glu His Gly Val Ala
 1505 1510 1515
 Ala Thr Asp Gly Arg Leu Lys Val Gly Asp Gln Ile Leu Ala Val Asp
 1520 1525 1530
 Asp Glu Ile Val Val Gly Tyr Pro Ile Glu Lys Phe Ile Ser Leu Leu
 1535 1540 1545
 Lys Thr Ala Lys Met Thr Val Lys Leu Thr Ile His Ala Glu Asn Pro
 1550 1555 1560 1565
 Asp Ser Gln Ala Val Pro Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly Glu Lys
 1570 1575 1580
 Lys Asn Ser Ser Gln Ser Leu Met Val Pro Gln Ser Gly Ser Pro Glu
 1585 1590 1595
 Pro Glu Ser Ile Arg Asn Thr Ser Arg Ser Ser Thr Pro Ala Ile Phe
 1600 1605 1610
 Ala Ser Asp Pro Ala Thr Cys Pro Ile Ile Pro Gly Cys Glu Thr Thr
 1615 1620 1625
 Ile Glu Ile Ser Lys Gly Arg Thr Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gly
 1630 1635 1640 1645
 Gly Ser Asp Thr Leu Leu Gly Ala Phe Ile Ile His Glu Val Tyr Glu
 1650 1655 1660

99 /160

Glu Gly Ala Ala Cys Lys Asp Gly Arg Leu Trp Ala Gly Asp Gln Ile

1665

1670

1675

Leu Glu Val Asn Gly Ile Asp Leu Arg Lys Ala Thr His Asp Glu Ala

1680

1685

1690

Ile Asn Val Leu Arg Gln Thr Pro Gln Arg Val Arg Leu Thr Leu Tyr

1695

1700

1705

Arg Asp Glu Ala Pro Tyr Lys Glu Glu Glu Val Cys Asp Thr Leu Thr

1710

1715

1720

1725

Ile Glu Leu Gln Lys Lys Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val

1730

1735

1740

Gly Lys Arg Asn Asp Thr Gly Val Phe Val Ser Asp Ile Val Lys Gly

1745

1750

1755

Gly Ile Ala Asp Pro Asp Gly Arg Leu Ile Gln Gly Asp Gln Ile Leu

1760

1765

1770

Leu Val Asn Gly Glu Asp Val Arg Asn Ala Ser Gln Glu Ala Val Ala

1775

1780

1785

Ala Leu Leu Lys Cys Ser Leu Gly Thr Val Thr Leu Glu Val Gly Arg

1790

1795

1800

1805

Ile Lys Ala Gly Pro Phe His Ser Glu Arg Arg Pro Ser Gln Thr Ser

1810

1815

1820

Gln Val Ser Glu Gly Ser Leu Ser Ser Phe Thr Phe Pro Leu Ser Gly

1825

1830

1835

Ser Ser Thr Ser Glu Ser Leu Glu Ser Ser Ser Lys Lys Asn Ala Leu

1840

1845

1850

Ala Ser Glu Ile Gln Gly Leu Arg Thr Val Glu Met Lys Lys Gly Pro

1855

1860

1865

Thr Asp Ser Leu Gly Ile Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Ser Pro Leu

1870

1875

1880

1885

100 /160

Gly Asp Val Pro Ile Phe Ile Ala Met Met His Pro Thr Gly Val Ala

1890

1895

1900

Ala Gln Thr Gln Lys Leu Arg Val Gly Asp Arg Ile Val Thr Ile Cys

1905

1910

1915

Gly Thr Ser Thr Glu Gly Met Thr His Thr Gln Ala Val Asn Leu Leu

1920

1925

1930

Lys Asn Ala Ser Gly Ser Ile Glu Met Gln Val Val Ala Gly Gly Asp

1935

1940

1945

Val Ser Val Val Thr Gly His His Gln Glu Pro Ala Ser Ser Ser Leu

1950

1955

1960

1965

Ser Phe Thr Gly Leu Thr Ser Thr Ser Ile Phe Gln Asp Asp Leu Gly

1970

1975

1980

Pro Pro Gln Cys Lys Ser Ile Thr Leu Glu Arg Gly Pro Asp Gly Leu

1985

1990

1995

Gly Phe Ser Ile Val Gly Gly Tyr Gly Ser Pro His Gly Asp Leu Pro

2000

2005

2010

Ile Tyr Val Lys Thr Val Phe Ala Lys Gly Ala Ala Ser Glu Asp Gly

2015

2020

2025

Arg Leu Lys Arg Gly Asp Gln Ile Ile Ala Val Asn Gly Gln Ser Leu

2030

2035

2040

2045

Glu Gly Val Thr His Glu Glu Ala Val Ala Ile Leu Lys Arg Thr Lys

2050

2055

2060

Gly Thr Val Thr Leu Met Val Leu Ser

2065

2070

<210> 84

<211> 1239

<212> PRT

101 /160

<213> Homo sapience

<400> 84

Met Leu Glu Ala Ile Asp Lys Asn Arg Ala Leu His Ala
1 5 10
Ala Glu Arg Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Arg Gly Asp Val Ala Asn
15 20 25
Glu Asp Lys Leu Ser Leu Leu Lys Ser Val Leu Gln Ser Pro Leu Phe
30 35 40 45
Ser Gln Ile Leu Ser Leu Gln Thr Ser Val Gln Gln Leu Lys Asp Gln
50 55 60
Val Asn Ile Ala Thr Ser Ala Thr Ser Asn Ile Glu Tyr Ala His Val
65 70 75
Pro His Leu Ser Pro Ala Val Ile Pro Thr Leu Gln Asn Glu Ser Phe
80 85 90
Leu Leu Ser Pro Asn Asn Gly Asn Leu Glu Ala Leu Thr Gly Pro Gly
95 100 105
Ile Pro His Ile Asn Gly Lys Pro Ala Cys Asp Glu Phe Asp Gln Leu
110 115 120 125
Ile Lys Asn Met Ala Gln Gly Arg His Val Glu Val Phe Glu Leu Leu
130 135 140
Lys Pro Pro Ser Gly Gly Leu Gly Phe Ser Val Val Gly Leu Arg Ser
145 150 155
Glu Asn Arg Gly Glu Leu Gly Ile Phe Val Gln Glu Ile Gln Glu Gly
160 165 170
Ser Val Ala His Arg Asp Gly Arg Leu Lys Glu Thr Asp Gln Ile Leu
175 180 185
Ala Ile Asn Gly Gln Ala Leu Asp Gln Thr Ile Thr His Gln Gln Ala

102 /160

190 195 200 205
Ile Ser Ile Leu Gln Lys Ala Lys Asp Thr Val Gln Leu Val Ile Ala
 210 215 220
Arg Gly Ser Leu Pro Gln Leu Val Ser Pro Ile Val Ser Arg Ser Pro
 225 230 235
Ser Ala Ala Ser Thr Ile Ser Ala His Ser Asn Pro Val His Trp Gln
 240 245 250
His Met Glu Thr Ile Glu Leu Val Asn Asp Gly Ser Gly Leu Gly Phe
 255 260 265
Gly Ile Ile Gly Gly Lys Ala Thr Gly Val Ile Val Lys Thr Ile Leu
270 275 280 285
Pro Gly Gly Val Ala Asp Gln His Gly Arg Leu Cys Ser Gly Asp His
 290 295 300
Ile Leu Lys Ile Gly Asp Thr Asp Leu Ala Gly Met Ser Ser Glu Gln
 305 310 315
Val Ala Gln Val Leu Arg Gln Cys Gly Asn Arg Val Lys Leu Met Ile
 320 325 330
Ala Arg Ser Ala Ile Glu Glu Arg Thr Ala Pro Thr Ala Leu Gly Ile
 335 340 345
Thr Leu Ser Ser Ser Pro Thr Ser Thr Pro Glu Leu Arg Val Asp Ala
350 355 360 365
Ser Thr Gln Lys Gly Glu Glu Ser Glu Thr Phe Asp Val Glu Leu Thr
 370 375 380
Lys Asn Val Gln Gly Leu Gly Ile Thr Ile Ala Gly Tyr Ile Gly Asp
 385 390 395
Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Ile Phe Val Lys Ser Ile Thr Lys Ser
 400 405 410
Ser Ala Val Glu His Asp Gly Arg Ile Gln Ile Gly Asp Gln Ile Ile

103 /160

415 420 425
 Ala Val Asp Gly Thr Asn Leu Gln Gly Phe Thr Asn Gln Gln Ala Val
 430 435 440 445
 Glu Val Leu Arg His Thr Gly Gln Thr Val Leu Leu Thr Leu Met Arg
 450 455 460
 Arg Gly Met Lys Gln Glu Ala Glu Leu Met Ser Arg Glu Asp Val Thr
 465 470 475
 Lys Asp Ala Asp Leu Ser Pro Val Asn Ala Ser Ile Ile Lys Glu Asn
 480 485 490
 Tyr Glu Lys Asp Glu Asp Phe Leu Ser Ser Thr Arg Asn Thr Asn Ile
 495 500 505
 Leu Pro Thr Glu Glu Glu Gly Tyr Pro Leu Leu Ser Ala Glu Ile Glu
 510 515 520 525
 Glu Ile Glu Asp Ala Gln Lys Gln Glu Ala Ala Leu Leu Thr Lys Trp
 530 535 540
 Gln Arg Ile Met Gly Ile Asn Tyr Glu Ile Val Val Ala His Val Ser
 545 550 555
 Lys Phe Ser Glu Asn Ser Gly Leu Gly Ile Ser Leu Glu Ala Thr Val
 560 565 570
 Gly His His Phe Ile Arg Ser Val Leu Pro Glu Gly Pro Val Gly His
 575 580 585
 Ser Gly Lys Leu Phe Ser Gly Asp Glu Leu Leu Glu Val Asn Gly Ile
 590 595 600 605
 Thr Leu Leu Gly Glu Asn His Gln Asp Val Val Asn Ile Leu Lys Glu
 610 615 620
 Leu Pro Ile Glu Val Thr Met Val Cys Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro
 625 630 635
 Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser Leu Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu

104 /160

640 645 650
Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu Gly Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu
655 660 665
Pro Glu Asp Pro Val Leu Ala Met Thr Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu
670 675 680 685
Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met Trp Glu Ala Gly Ile Gln His Ile
690 695 700
Met Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr
705 710 715
Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser Thr Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu
720 725 730
Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys Asp Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp
735 740 745
Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val Asn Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu
750 755 760 765
Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly Ala Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile
770 775 780
Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu Ser Pro Glu Glu Gly Tyr Val Ser
785 790 795
Ala Lys Glu Asp Ser Phe Leu Tyr Pro Pro His Ser Cys Glu Glu Ala
800 805 810
Gly Leu Ala Asp Lys Pro Leu Phe Arg Ala Asp Leu Ala Leu Val Gly
815 820 825
Thr Asn Asp Ala Asp Leu Val Asp Glu Ser Thr Phe Glu Ser Pro Tyr
830 835 840 845
Ser Pro Glu Asn Asp Ser Ile Tyr Ser Thr Gln Ala Ser Ile Leu Ser
850 855 860
Leu His Gly Ser Ser Cys Gly Asp Gly Leu Asn Tyr Gly Ser Ser Leu

105 /160

865	870	875	
Pro Ser Ser Pro Pro Lys Asp Val Ile Glu Asn Ser Cys Asp Pro Val			
880	885	890	
Leu Asp Leu His Met Ser Leu Glu Glu Leu Tyr Thr Gln Asn Leu Leu			
895	900	905	
Glu Arg Gln Asp Glu Asn Thr Pro Ser Val Asp Ile Ser Met Gly Pro			
910	915	920	925
Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Asp Tyr Thr Pro Ala Asn Ala Ile Glu			
930	935	940	
Gln Gln Tyr Glu Cys Glu Asn Thr Ile Val Trp Thr Glu Ser His Leu			
945	950	955	
Pro Ser Glu Val Ile Ser Ser Ala Glu Leu Pro Ser Val Leu Pro Asp			
960	965	970	
Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu His Leu Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala			
975	980	985	
Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe			
990	995	1000	1005
Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr			
1010	1015	1020	
Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile			
1025	1030	1035	
His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys			
1040	1045	1050	
Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln			
1055	1060	1065	
Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys			
1070	1075	1080	1085
Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu			

106 /160

1090	1095	1100	
Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr			
1105	1110	1115	
Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly			
1120	1125	1130	
Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro			
1135	1140	1145	
Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser			
1150	1155	1160	1165
Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val			
1170	1175	1180	
Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly			
1185	1190	1195	
Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp Arg Ile Val Glu Val Asp Gly			
1200	1205	1210	
Met Asp Leu Arg Asp Ala Ser His Glu Gln Ala Val Glu Ala Ile Arg			
1215	1220	1225	
Lys Ala Gly Asn Pro Val Val Phe Met Val			
1230	1235		

<210> 85

<211> 6540

<212> DNA

<213> Homo sapience

<220>

<221> CDS

<222> (71)...(6070)

107 /160

<400> 85

ttctcagtcacgcagttccattttaattgctgttaatcatttcagagaagaacactgaac60

tttgaaaaaatgttggaagccattgacaaaatcgggccctgcatgca109

Met Leu Glu Ala Ile Asp Lys Asn Arg Ala Leu His Ala

1

5

10

gca gag cgc ttg caa acc aag ctg cga gaa cgt ggg gat gta gca aat157

Ala Glu Arg Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Arg Gly Asp Val Ala Asn

15

20

25

gaa gac aaa ctg agc ctt ctg aag tca gtc ctg cag agc cct ctc ttc205

Glu Asp Lys Leu Ser Leu Leu Lys Ser Val Leu Gln Ser Pro Leu Phe

30

35

40

45

agt cag att ctg agc ctt cag act tct gta cag cag ctg aaa gac cag253

Ser Gln Ile Leu Ser Leu Gln Thr Ser Val Gln Gln Leu Lys Asp Gln

50

55

60

gta aat att gca act tca gca act tca aat att gaa tat gcc cac gtt301

Val Asn Ile Ala Thr Ser Ala Thr Ser Asn Ile Glu Tyr Ala His Val

65

70

75

cct cat ctc agc cca gct gtg att cct act ctg caa aat gaa tcg ttt349

Pro His Leu Ser Pro Ala Val Ile Pro Thr Leu Gln Asn Glu Ser Phe

80

85

90

108 /160

tta tta tcc cca aac aat ggg aat ctg gaa gca ctt aca gga cct ggt 397

Leu Leu Ser Pro Asn Asn Gly Asn Leu Glu Ala Leu Thr Gly Pro Gly

95

100

105

att cca cac att aat ggg aaa cct gct tgt gat gaa ttt gat cag ctt 445

Ile Pro His Ile Asn Gly Lys Pro Ala Cys Asp Glu Phe Asp Gln Leu

110

115

120

125

atc aaa aat atg gcc cag ggt cgc cat gta gaa gtt ttt gag ctc ctc 493

Ile Lys Asn Met Ala Gln Gly Arg His Val Glu Val Phe Glu Leu Leu

130

135

140

aaa cct cca tct gga ggc ctt ggg ttt agt gtt gtg gga cta aga agt 541

Lys Pro Pro Ser Gly Gly Leu Gly Phe Ser Val Val Gly Leu Arg Ser

145

150

155

gaa aac aga gga gag ctg gga ata ttt gtt caa gag ata caa gag ggc 589

Glu Asn Arg Gly Glu Leu Gly Ile Phe Val Gln Glu Ile Gln Glu Gly

160

165

170

agt gtg gcc cat aga gat gga aga ttg aaa gaa act gat caa att ctt 637

Ser Val Ala His Arg Asp Gly Arg Leu Lys Glu Thr Asp Gln Ile Leu

175

180

185

gct atc aat gga cag gct ctt gat cag aca att aca cat cag cag gct 685

Ala Ile Asn Gly Gln Ala Leu Asp Gln Thr Ile Thr His Gln Gln Ala

190

195

200

205

109 /160

atc agc atc ctg cag aaa gcc aaa gat act gtc cag cta gtt att gcc 733

Ile Ser Ile Leu Gln Lys Ala Lys Asp Thr Val Gln Leu Val Ile Ala

210

215

220

aga ggc tca ttg cct cag ctt gtc agc ccc ata gtt tcc cgt tct cca 781

Arg Gly Ser Leu Pro Gln Leu Val Ser Pro Ile Val Ser Arg Ser Pro

225

230

235

tct gca gcc agc aca att tca gct cac tct aat ccg gtt cac tgg caa 829

Ser Ala Ala Ser Thr Ile Ser Ala His Ser Asn Pro Val His Trp Gln

240

245

250

cac atg gaa acg att gaa ttg gtg aat gat gga tct ggt ttg gga ttt 877

His Met Glu Thr Ile Glu Leu Val Asn Asp Gly Ser Gly Leu Gly Phe

255

260

265

ggc atc ata gga gga aaa gca act ggt gtg ata gta aaa acc att ctg 925

Gly Ile Ile Gly Gly Lys Ala Thr Gly Val Ile Val Lys Thr Ile Leu

270

275

280

285

cct gga gga gta gct gat cag cat ggg cgt tta tgc agt gga gac cac 973

Pro Gly Gly Val Ala Asp Gln His Gly Arg Leu Cys Ser Gly Asp His

290

295

300

att cta aag att ggt gac aca gat cta gca gga atg agc agt gag caa 1021

Ile Leu Lys Ile Gly Asp Thr Asp Leu Ala Gly Met Ser Ser Glu Gln

305

310

315

110 /160

gta gca caa gtc ctt agg caa tgt gga aat aga gtt aag ttg atg att 1069

Val Ala Gln Val Leu Arg Gln Cys Gly Asn Arg Val Lys Leu Met Ile

320

325

330

gca aga agt gcc ata gaa gaa cgt aca gca ccc act gct ttg ggc atc 1117

Ala Arg Ser Ala Ile Glu Glu Arg Thr Ala Pro Thr Ala Leu Gly Ile

335

340

345

acc ctc tcc tca tcc cca act tca acg cca gag ttg cgg gtt gat gct 1165

Thr Leu Ser Ser Ser Pro Thr Ser Thr Pro Glu Leu Arg Val Asp Ala

350

355

360

365

tct act cag aaa ggt gaa gaa agt gag aca ttt gat gta gaa ctc act 1213

Ser Thr Gln Lys Gly Glu Glu Ser Glu Thr Phe Asp Val Glu Leu Thr

370

375

380

aaa aat gtc caa gga tta gga att acc att gct ggc tac att gga gat 1261

Lys Asn Val Gln Gly Leu Gly Ile Thr Ile Ala Gly Tyr Ile Gly Asp

385

390

395

aaa aaa ttg gaa cct tca gga atc ttt gta aag agc att aca aaa agc 1309

Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Ile Phe Val Lys Ser Ile Thr Lys Ser

400

405

410

agt gcc gtt gag cat gat gga aga atc caa att gga gac caa att ata 1357

Ser Ala Val Glu His Asp Gly Arg Ile Gln Ile Gly Asp Gln Ile Ile

415

420

425

111 /160

gca gta gat ggc aca aac ctt cag ggt ttt act aat cag caa gca gta 1405

Ala Val Asp Gly Thr Asn Leu Gln Gly Phe Thr Asn Gln Gln Ala Val

430 435 440 445

gag gta ttg cga cat aca gga caa act gtg ctc ctg aca cta atg agg 1453

Glu Val Leu Arg His Thr Gly Gln Thr Val Leu Leu Thr Leu Met Arg

450 455 460

aga gga atg aag cag gaa gcc gag ctc atg tca agg gaa gac gtc aca 1501

Arg Gly Met Lys Gln Glu Ala Glu Leu Met Ser Arg Glu Asp Val Thr

465 470 475

aaa gat gca gat ttg tct cct gtt aat gcc agc ata atc aaa gaa aat 1549

Lys Asp Ala Asp Leu Ser Pro Val Asn Ala Ser Ile Ile Lys Glu Asn

480 485 490

tat gaa aaa gat gaa gat ttt tta tct tcg acg aga aac acc aac ata 1597

Tyr Glu Lys Asp Glu Asp Phe Leu Ser Ser Thr Arg Asn Thr Asn Ile

495 500 505

tta cca act gaa gaa gaa ggg tat cca tta ctg tca gct gag ata gaa 1645

Leu Pro Thr Glu Glu Glu Gly Tyr Pro Leu Leu Ser Ala Glu Ile Glu

510 515 520 525

gaa ata gaa gat gca caa aaa caa gaa gct gct ctg ctg aca aaa tgg 1693

Glu Ile Glu Asp Ala Gln Lys Gln Glu Ala Ala Leu Leu Thr Lys Trp

530 535 540

112 /160

caa agg att atg gga att aac tat gaa ata gtg gtg gcc cat gtg agc 1741

Gln Arg Ile Met Gly Ile Asn Tyr Glu Ile Val Val Ala His Val Ser

545

550

555

aag ttt agt gag aac agt gga ttg ggg ata agc ctg gaa gcg aca gtg 1789

Lys Phe Ser Glu Asn Ser Gly Leu Gly Ile Ser Leu Glu Ala Thr Val

560

565

570

gga cat cat ttt atc cga tct gtt cta cca gag ggt cct gtt gga cac 1837

Gly His His Phe Ile Arg Ser Val Leu Pro Glu Gly Pro Val Gly His

575

580

585

agc ggg aag ctc ttc agt gga gac gag cta ttg gaa gta aat ggc ata 1885

Ser Gly Lys Leu Phe Ser Gly Asp Glu Leu Leu Glu Val Asn Gly Ile

590

595

600

605

act tta ctt ggg gaa aat cac caa gat gtg gtg aat atc tta aaa gaa 1933

Thr Leu Leu Gly Glu Asn His Gln Asp Val Val Asn Ile Leu Lys Glu

610

615

620

ctg cct ata gaa gtg aca atg gtg tgc tgt cgt cga act gtg cca ccc 1981

Leu Pro Ile Glu Val Thr Met Val Cys Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro

625

630

635

acc acc caa tca gaa ttg gat agc ctg gac tta tgt gat att gag cta 2029

Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser Leu Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu

640

645

650

113 /160

aca gaa aag cct cac gta gat cta ggt gag ttc atc ggg tca tca gag 2077

Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu Gly Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu

655 660 665

cca gag gat cca gtg ctg gcg atg act gat gcg ggt cag agt aca gaa 2125

Pro Glu Asp Pro Val Leu Ala Met Thr Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu

670 675 680 685

gag gtt caa gca cct ttg gcc atg tgg gag gct ggc att cag cac ata 2173

Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met Trp Glu Ala Gly Ile Gln His Ile

690 695 700

atg ctg gag aaa ggg agc aaa gga ctt ggt ttt agc att tta gat tat 2221

Met Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr

705 710 715

cag gat cca att gat cca gca agc act gtg att ata att cgt tct ttg 2269

Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser Thr Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu

720 725 730

gtg cct ggc ggc att gct gaa aag gat gga cga ctt ctt cct ggt gac 2317

Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys Asp Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp

735 740 745

cga ctc atg ttt gta aac gat gtt aac ttg gaa aac agc agt ctt gag 2365

Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val Asn Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu

750 755 760 765

114 /160

gaa gct gta gaa gca ctg aag gga gca ccg tca ggg act gtg aga ata 2413

Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly Ala Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile

770

775

780

gga gtt gct aag cct tta ccc ctt tca cca gaa gaa ggt tat gtt tct 2461

Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu Ser Pro Glu Glu Gly Tyr Val Ser

785

790

795

gct aag gag gat tcc ttt ctc tac cca cca cac tcc tgt gag gaa gca 2509

Ala Lys Glu Asp Ser Phe Leu Tyr Pro Pro His Ser Cys Glu Glu Ala

800

805

810

ggg ctg gct gac aaa ccc ctc ttc agg gct gac ttg gct ctg gtg ggc 2557

Gly Leu Ala Asp Lys Pro Leu Phe Arg Ala Asp Leu Ala Leu Val Gly

815

820

825

aca aat gat gct gac tta gta gat gaa tcc aca ttt gag tct cca tac 2605

Thr Asn Asp Ala Asp Leu Val Asp Glu Ser Thr Phe Glu Ser Pro Tyr

830

835

840

845

tct cct gaa aat gac agc atc tac tct act caa gcc tct att tta tct 2653

Ser Pro Glu Asn Asp Ser Ile Tyr Ser Thr Gln Ala Ser Ile Leu Ser

850

855

860

ctt cat ggc agt tct tgt ggt gat ggc ctg aac tat ggt tct tcc ctt 2701

Leu His Gly Ser Ser Cys Gly Asp Gly Leu Asn Tyr Gly Ser Ser Leu

865

870

875

115 /160

cca tca tct cct cct aag gat gtt att gaa aat tct tgt gat cca gta 2749

Pro Ser Ser Pro Pro Lys Asp Val Ile Glu Asn Ser Cys Asp Pro Val

880

885

890

ctt gat ctg cat atg tct ctg gag gaa cta tat acc cag aat ctc ctg 2797

Leu Asp Leu His Met Ser Leu Glu Glu Leu Tyr Thr Gln Asn Leu Leu

895

900

905

gaa aga cag gat gag aat aca cct tcg gtg gac ata agt atg ggg cct 2845

Glu Arg Gln Asp Glu Asn Thr Pro Ser Val Asp Ile Ser Met Gly Pro

910

915

920

925

gct tct ggc ttt act ata aat gac tac aca cct gca aat gct att gaa 2893

Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Asp Tyr Thr Pro Ala Asn Ala Ile Glu

930

935

940

caa caa tat gaa tgt gaa aac aca ata gtg tgg act gaa tct cat tta 2941

Gln Gln Tyr Glu Cys Glu Asn Thr Ile Val Trp Thr Glu Ser His Leu

945

950

955

cca agt gaa gtt ata tca agt gca gaa ctt cct tct gtg cta ccc gat 2989

Pro Ser Glu Val Ile Ser Ser Ala Glu Leu Pro Ser Val Leu Pro Asp

960

965

970

tca gct gga aag ggc tct gag cac ctg ctt gaa cag agc tcc ctg gcc 3037

Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu His Leu Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala

975

980

985

116 /160

tgt aat gct gag tgt gtc atg ctt caa aat gta tct aaa gaa tct ttt 3085

Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe

990

995

1000

1005

gaa agg act att aat ata gca aaa ggc aat tct agc cta gga atg aca 3133

Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr

1010

1015

1020

gtt agt gct aat aaa gat ggc ttg ggg atg atc gtt cga agc att att 3181

Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile

1025

1030

1035

cat gga ggt gcc att agt cga gat ggc cgg att gcc att ggg gac tgc 3229

His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys

1040

1045

1050

atc ttg tcc att aat gaa gag tct acc atc agt gta acc aat gcc cag 3277

Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln

1055

1060

1065

gca cga gct atg ttg aga aga cat tct ctc att ggc cct gac ata aaa 3325

Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys

1070

1075

1080

1085

att act tat gtg cct gca gaa cat ttg gaa gag ttc aaa ata agc ttg 3373

Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu

1090

1095

1100

117 /160

gga caa caa tct gga aga gta atg gca ctg gat att ttt tct tca tac 3421

Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr

1105

1110

1115

act ggc aga gac att cca gaa tta cca gag cga gaa gag gga gag ggt 3469

Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly

1120

1125

1130

gaa gaa agc gaa ctt caa aac aca gca tat agc aat tgg aat cag ccc 3517

Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro

1135

1140

1145

agg cgg gtg gaa ctc tgg aga gaa cca agc aaa tcc tta ggc atc agc 3565

Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser

1150

1155

1160

1165

att gtt ggt gga cga ggg atg ggg agt cgg cta agc aat gga gaa gtg 3613

Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val

1170

1175

1180

atg agg ggc att ttc atc aaa cat gtt ctg gaa gat agt cca gct ggc 3661

Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly

1185

1190

1195

aaa aat gga acc ttg aaa cct gga gat aga atc gta gag gca ccc agt 3709

Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp Arg Ile Val Glu Ala Pro Ser

1200

1205

1210

118 /160

cag tca gag tca gag cca gag aag gct cca ttg tgc agt gtg ccc cca 3757

Gln Ser Glu Ser Glu Pro Glu Lys Ala Pro Leu Cys Ser Val Pro Pro

1215

1220

1225

ccc cct cct tca gcc ttt gcc gaa atg ggt agt gat cac aca cag tca 3805

Pro Pro Pro Ser Ala Phe Ala Glu Met Gly Ser Asp His Thr Gln Ser

1230

1235

1240

1245

tct gca agc aaa atc tca caa gat gtg gac aaa gag gat gag ttt ggt 3853

Ser Ala Ser Lys Ile Ser Gln Asp Val Asp Lys Glu Asp Glu Phe Gly

1250

1255

1260

tac agc tgg aaa aat atc aga gag cgt tat gga acc cta aca ggc gag 3901

Tyr Ser Trp Lys Asn Ile Arg Glu Arg Tyr Gly Thr Leu Thr Gly Glu

1265

1270

1275

ctg cat atg att gaa ctg gag aaa ggt cat agt ggt ttg ggc cta agt 3949

Leu His Met Ile Glu Leu Glu Lys Gly His Ser Gly Leu Gly Leu Ser

1280

1285

1290

ctt gct ggg aac aaa gac cga tcc agg atg agt gtc ttc ata gtg ggg 3997

Leu Ala Gly Asn Lys Asp Arg Ser Arg Met Ser Val Phe Ile Val Gly

1295

1300

1305

att gat cca aat gga gct gca gga aaa gat ggt cga ttg caa att gca 4045

Ile Asp Pro Asn Gly Ala Ala Gly Lys Asp Gly Arg Leu Gln Ile Ala

1310

1315

1320

1325

119 /160

gat gag ctt cta gag atc aat ggt cag att tta tat gga aga agt cat 4093

Asp Glu Leu Leu Glu Ile Asn Gly Gln Ile Leu Tyr Gly Arg Ser His

1330

1335

1340

cag aat gcc tca tca atc att aaa tgt gcc cct tct aaa gtg aaa ata 4141

Gln Asn Ala Ser Ser Ile Ile Lys Cys Ala Pro Ser Lys Val Lys Ile

1345

1350

1355

att ttt atc aga aat aaa gat gca gtg aat cag atg gcc gta tgt cct 4189

Ile Phe Ile Arg Asn Lys Asp Ala Val Asn Gln Met Ala Val Cys Pro

1360

1365

1370

gga aat gca gta gaa cct ttg cct tct aac tca gaa aat ctt caa aat 4237

Gly Asn Ala Val Glu Pro Leu Pro Ser Asn Ser Glu Asn Leu Gln Asn

1375

1380

1385

aag gag aca gag cca act gtt act act tct gat gca gct gtg gac ctc 4285

Lys Glu Thr Glu Pro Thr Val Thr Thr Ser Asp Ala Ala Val Asp Leu

1390

1395

1400

1405

agt tca ttt aaa aat gtg caa cat ctg gag ctt ccc aag gat cag ggg 4333

Ser Ser Phe Lys Asn Val Gln His Leu Glu Leu Pro Lys Asp Gln Gly

1410

1415

1420

ggt ttg ggt att gct atc agc gaa gaa gat aca ctc agt gga gtc atc 4381

Gly Leu Gly Ile Ala Ile Ser Glu Glu Asp Thr Leu Ser Gly Val Ile

1425

1430

1435

120 /160

ata aag agc tta aca gag cat ggg gta gca gcc acg gat gga cga ctc 4429

Ile Lys Ser Leu Thr Glu His Gly Val Ala Ala Thr Asp Gly Arg Leu

1440

1445

1450

aaa gtc gga gat cag ata ctg gct gta gat gat gaa att gtt gtt ggt 4477

Lys Val Gly Asp Gln Ile Leu Ala Val Asp Asp Glu Ile Val Val Gly

1455

1460

1465

tac cct att gaa aag ttt att agc ctt ctg aag aca gca aag atg aca 4525

Tyr Pro Ile Glu Lys Phe Ile Ser Leu Leu Lys Thr Ala Lys Met Thr

1470

1475

1480

1485

gta aaa ctt acc atc cat gct gag aat cca gat tcc cag gct gtt cct 4573

Val Lys Leu Thr Ile His Ala Glu Asn Pro Asp Ser Gln Ala Val Pro

1490

1495

1500

tca gca gct ggt gca gcc agt gga gaa aaa aag aac agc tcc cag tct 4621

Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly Glu Lys Lys Asn Ser Ser Gln Ser

1505

1510

1515

ctg atg gtc cca cag tct ggc tcc cca gaa ccg gag tcc atc cga aat 4669

Leu Met Val Pro Gln Ser Gly Ser Pro Glu Pro Glu Ser Ile Arg Asn

1520

1525

1530

aca agc aga tca tca aca cca gca att ttt gct tct gat cct gca acc 4717

Thr Ser Arg Ser Ser Thr Pro Ala Ile Phe Ala Ser Asp Pro Ala Thr

1535

1540

1545

121 /160

tgc ccc att atc cct ggc tgc gaa aca acc atc gag att tcc aaa ggg 4765

Cys Pro Ile Ile Pro Gly Cys Glu Thr Thr Ile Glu Ile Ser Lys Gly

1550 1555 1560 1565

cga aca ggg ctg ggc ctg agc atc gtt ggg ggt tca gac acg ctg ctg 4813

Arg Thr Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gly Gly Ser Asp Thr Leu Leu

1570 1575 1580

ggt gcc ttt att atc cat gaa gtt tat gaa gaa gga gca gca tgt aaa 4861

Gly Ala Phe Ile Ile His Glu Val Tyr Glu Glu Gly Ala Ala Cys Lys

1585 1590 1595

gat gga aga ctc tgg gct gga gat cag atc tta gag gtg aat gga att 4909

Asp Gly Arg Leu Trp Ala Gly Asp Gln Ile Leu Glu Val Asn Gly Ile

1600 1605 1610

gac ttg agg aag gcc aca cat gat gaa gca atc aat gtc ctg aga cag 4957

Asp Leu Arg Lys Ala Thr His Asp Glu Ala Ile Asn Val Leu Arg Gln

1615 1620 1625

acg cca cag aga gtg cgc ctg aca ctc tac aga gat gag gcc cca tac 5005

Thr Pro Gln Arg Val Arg Leu Thr Leu Tyr Arg Asp Glu Ala Pro Tyr

1630 1635 1640 1645

aaa gag gag gaa gtg tgt gac acc ctc act att gag ctg cag aag aag 5053

Lys Glu Glu Glu Val Cys Asp Thr Leu Thr Ile Glu Leu Gln Lys Lys

1650 1655 1660

122 /160

ccg gga aaa ggc cta gga tta agt att gtt ggt aaa aga aac gat act 5101

Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gly Lys Arg Asn Asp Thr

1665

1670

1675

gga gta ttt gtg tca gac att gtc aaa gga gga att gca gat ccc gat 5149

Gly Val Phe Val Ser Asp Ile Val Lys Gly Gly Ile Ala Asp Pro Asp

1680

1685

1690

gga aga ctg atc cag gga gac cag ata tta ttg gtg aat ggg gaa gac 5197

Gly Arg Leu Ile Gln Gly Asp Gln Ile Leu Leu Val Asn Gly Glu Asp

1695

1700

1705

gtt cgt aat gcc tcc caa gaa gcg gtt gcc gct ttg cta aag tgt tcc 5245

Val Arg Asn Ala Ser Gln Glu Ala Val Ala Ala Leu Leu Lys Cys Ser

1710

1715

1720

1725

cta ggc aca gta acc ttg gaa gtt gga aga atc aaa gct ggt cca ttc 5293

Leu Gly Thr Val Thr Leu Glu Val Gly Arg Ile Lys Ala Gly Pro Phe

1730

1735

1740

cat tca gag agg agg cca tct caa acc agc cag gtg agt gaa ggc agc 5341

His Ser Glu Arg Arg Pro Ser Gln Thr Ser Gln Val Ser Glu Gly Ser

1745

1750

1755

ctg tct tct ttc act ttt cca ctc tct gga tcc agt aca tct gag tca 5389

Leu Ser Ser Phe Thr Phe Pro Leu Ser Gly Ser Ser Thr Ser Glu Ser

1760

1765

1770

123 /160

ctg gaa agt agc tca aag aag aat gca ttg gca tct gaa ata cag gga 5437

Leu Glu Ser Ser Ser Lys Lys Asn Ala Leu Ala Ser Glu Ile Gln Gly

1775

1780

1785

tta aga aca gtc gaa atg aaa aag ggc cct act gac tca ctg gga atc 5485

Leu Arg Thr Val Glu Met Lys Lys Gly Pro Thr Asp Ser Leu Gly Ile

1790

1795

1800

1805

agc atc gct gga gga gta ggc agc cca ctt ggt gat gtg cct ata ttt 5533

Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Ser Pro Leu Gly Asp Val Pro Ile Phe

1810

1815

1820

att gca atg atg cac cca act gga gtt gca gca cag acc caa aaa ctc 5581

Ile Ala Met Met His Pro Thr Gly Val Ala Ala Gln Thr Gln Lys Leu

1825

1830

1835

aga gtt ggg gat agg att gtc acc atc tgt ggc aca tcc act gag ggc 5629

Arg Val Gly Asp Arg Ile Val Thr Ile Cys Gly Thr Ser Thr Glu Gly

1840

1845

1850

atg act cac acc caa gca gtt aac cta ctg aaa aat gca tct ggc tcc 5677

Met Thr His Thr Gln Ala Val Asn Leu Leu Lys Asn Ala Ser Gly Ser

1855

1860

1865

att gaa atg cag gtg gtt gct gga gga gac gtg agt gtg gtc aca ggt 5725

Ile Glu Met Gln Val Val Ala Gly Gly Asp Val Ser Val Val Thr Gly

1870

1875

1880

1885

124 /160

cat cat cag gag cct gca agt tcc agt ctt tct ttc act ggg ctg acg 5773

His His Gln Glu Pro Ala Ser Ser Ser Leu Ser Phe Thr Gly Leu Thr

1890

1895

1900

tca acc agt ata ttt cag gat gat tta gga cct cct caa tgt aag tct 5821

Ser Thr Ser Ile Phe Gln Asp Asp Leu Gly Pro Pro Gln Cys Lys Ser

1905

1910

1915

att aca cta gag cga gga cca gat ggc tta ggc ttc agt ata gtt gga 5869

Ile Thr Leu Glu Arg Gly Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Ile Val Gly

1920

1925

1930

gga tat ggc agc cct cat gga gac tta ccc att tat gtt aaa aca gtg 5917

Gly Tyr Gly Ser Pro His Gly Asp Leu Pro Ile Tyr Val Lys Thr Val

1935

1940

1945

ttt gca aag gga gca gcc tct gaa gac gga cgt ctg aaa agg ggc gat 5965

Phe Ala Lys Gly Ala Ala Ser Glu Asp Gly Arg Leu Lys Arg Gly Asp

1950

1955

1960

1965

cag atc att gct gtc aat ggg cag agt cta gaa gga gtc acc cat gaa 6013

Gln Ile Ile Ala Val Asn Gly Gln Ser Leu Glu Gly Val Thr His Glu

1970

1975

1980

gaa gct gtt gcc atc ctt aaa cgg aca aaa ggc act gtc act ttg atg 6061

Glu Ala Val Ala Ile Leu Lys Arg Thr Lys Gly Thr Val Thr Leu Met

1985

1990

1995

125 /160

gtt ctc tct tgaattggct gccagaattg aaccaacca acccctagct 6110

Val Leu Ser

2000

cacctcctac tgtaaagaga atgcactggt cctgacaatt tttatgctgt gttcagccgg 6170

gtcttcaaaa ctgtaggggg gaaataacac ttaagtttct ttttctcatc tagaaatgct 6230

ttccttactg acaacctaac atcatttttc ttttcttctt gcattttgtg aacttaaaga 6290

gaaggaatat ttgtgtaggt gaatctcggt tttatttggt gagatatcta atgttttgta 6350

gtcacatggg caagaattat tacatgctaa gctggtagt ataaagaaag ataattctaa 6410

agctaacc aaagaaatggc ttcagtaagt taggatgaaa aatgaaaata taaaataaag 6470

aagaaaatct cggggagttt aaaaaaatg cctcaatttg gcaatctacc tcctctcccc 6530

accccaaact 6540

<210> 86

<211> 6750

<212> DNA

<213> Homo sapience

<220>

<221> CDS

<222> (71)...(6280)

126 /160

<400> 86

ttctcagtca cgcagttcca ttttaattgc tgtaaatcat ttcagagaag aacactgaac 60

tttgaaaaaa atg ttg gaa gcc att gac aaa aat cgg gcc ctg cat gca 109

Met Leu Glu Ala Ile Asp Lys Asn Arg Ala Leu His Ala

1 5 10

gca gag cgc ttg caa acc aag ctg cga gaa cgt ggg gat gta gca aat 157

Ala Glu Arg Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Arg Gly Asp Val Ala Asn

15 20 25

gaa gac aaa ctg agc ctt ctg aag tca gtc ctg cag agc cct ctc ttc 205

Glu Asp Lys Leu Ser Leu Leu Lys Ser Val Leu Gln Ser Pro Leu Phe

30 35 40 45

agt cag att ctg agc ctt cag act tct gta cag cag ctg aaa gac cag 253

Ser Gln Ile Leu Ser Leu Gln Thr Ser Val Gln Gln Leu Lys Asp Gln

50 55 60

gta aat att gca act tca gca act tca aat att gaa tat gcc cac gtt 301

Val Asn Ile Ala Thr Ser Ala Thr Ser Asn Ile Glu Tyr Ala His Val

65 70 75

cct cat ctc agc cca gct gtg att cct act ctg caa aat gaa tcg ttt 349

Pro His Leu Ser Pro Ala Val Ile Pro Thr Leu Gln Asn Glu Ser Phe

80 85 90

127 /160

tta tta tcc cca aac aat ggg aat ctg gaa gca ctt aca gga cct ggt 397

Leu Leu Ser Pro Asn Asn Gly Asn Leu Glu Ala Leu Thr Gly Pro Gly

95

100

105

att cca cac att aat ggg aaa cct gct tgt gat gaa ttt gat cag ctt 445

Ile Pro His Ile Asn Gly Lys Pro Ala Cys Asp Glu Phe Asp Gln Leu

110

115

120

125

atc aaa aat atg gcc cag ggt cgc cat gta gaa gtt ttt gag ctc ctc 493

Ile Lys Asn Met Ala Gln Gly Arg His Val Glu Val Phe Glu Leu Leu

130

135

140

aaa cct cca tct gga ggc ctt ggg ttt agt gtt gtg gga cta aga agt 541

Lys Pro Pro Ser Gly Gly Leu Gly Phe Ser Val Val Gly Leu Arg Ser

145

150

155

gaa aac aga gga gag ctg gga ata ttt gtt caa gag ata caa gag ggc 589

Glu Asn Arg Gly Glu Leu Gly Ile Phe Val Gln Glu Ile Gln Glu Gly

160

165

170

agt gtg gcc cat aga gat gga aga ttg aaa gaa act gat caa att ctt 637

Ser Val Ala His Arg Asp Gly Arg Leu Lys Glu Thr Asp Gln Ile Leu

175

180

185

gct atc aat gga cag gct ctt gat cag aca att aca cat cag cag gct 685

Ala Ile Asn Gly Gln Ala Leu Asp Gln Thr Ile Thr His Gln Gln Ala

190

195

200

205

128 /160

atc agc atc ctg cag aaa gcc aaa gat act gtc cag cta gtt att gcc 733

Ile Ser Ile Leu Gln Lys Ala Lys Asp Thr Val Gln Leu Val Ile Ala

210

215

220

aga ggc tca ttg cct cag ctt gtc agc ccc ata gtt tcc cgt tct cca 781

Arg Gly Ser Leu Pro Gln Leu Val Ser Pro Ile Val Ser Arg Ser Pro

225

230

235

tct gca gcc agc aca att tca gct cac tct aat ccg gtt cac tgg caa 829

Ser Ala Ala Ser Thr Ile Ser Ala His Ser Asn Pro Val His Trp Gln

240

245

250

cac atg gaa acg att gaa ttg gtg aat gat gga tct ggt ttg gga ttt 877

His Met Glu Thr Ile Glu Leu Val Asn Asp Gly Ser Gly Leu Gly Phe

255

260

265

ggc atc ata gga gga aaa gca act ggt gtg ata gta aaa acc att ctg 925

Gly Ile Ile Gly Gly Lys Ala Thr Gly Val Ile Val Lys Thr Ile Leu

270

275

280

285

cct gga gga gta gct gat cag cat ggg cgt tta tgc agt gga gac cac 973

Pro Gly Gly Val Ala Asp Gln His Gly Arg Leu Cys Ser Gly Asp His

290

295

300

att cta aag att ggt gac aca gat cta gca gga atg agc agt gag caa 1021

Ile Leu Lys Ile Gly Asp Thr Asp Leu Ala Gly Met Ser Ser Glu Gln

305

310

315

129 /160

gta gca caa gtc ctt agg caa tgt gga aat aga gtt aag ttg atg att 1069

Val Ala Gln Val Leu Arg Gln Cys Gly Asn Arg Val Lys Leu Met Ile

320

325

330

gca aga agt gcc ata gaa gaa cgt aca gca ccc act gct ttg ggc atc 1117

Ala Arg Ser Ala Ile Glu Glu Arg Thr Ala Pro Thr Ala Leu Gly Ile

335

340

345

acc ctc tcc tca tcc cca act tca acg cca gag ttg cgg gtt gat gct 1165

Thr Leu Ser Ser Ser Pro Thr Ser Thr Pro Glu Leu Arg Val Asp Ala

350

355

360

365

tct act cag aaa ggt gaa gaa agt gag aca ttt gat gta gaa ctc act 1213

Ser Thr Gln Lys Gly Glu Glu Ser Glu Thr Phe Asp Val Glu Leu Thr

370

375

380

aaa aat gtc caa gga tta gga att acc att gct ggc tac att gga gat 1261

Lys Asn Val Gln Gly Leu Gly Ile Thr Ile Ala Gly Tyr Ile Gly Asp

385

390

395

aaa aaa ttg gaa cct tca gga atc ttt gta aag agc att aca aaa agc 1309

Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Ile Phe Val Lys Ser Ile Thr Lys Ser

400

405

410

agt gcc gtt gag cat gat gga aga atc caa att gga gac caa att ata 1357

Ser Ala Val Glu His Asp Gly Arg Ile Gln Ile Gly Asp Gln Ile Ile

415

420

425

130 /160

gca gta gat ggc aca aac ctt cag ggt ttt act aat cag caa gca gta 1405

Ala Val Asp Gly Thr Asn Leu Gln Gly Phe Thr Asn Gln Gln Ala Val

430

435

440

445

gag gta ttg cga cat aca gga caa act gtg ctc ctg aca cta atg agg 1453

Glu Val Leu Arg His Thr Gly Gln Thr Val Leu Leu Thr Leu Met Arg

450

455

460

aga gga atg aag cag gaa gcc gag ctc atg tca agg gaa gac gtc aca 1501

Arg Gly Met Lys Gln Glu Ala Glu Leu Met Ser Arg Glu Asp Val Thr

465

470

475

aaa gat gca gat ttg tct cct gtt aat gcc agc ata atc aaa gaa aat 1549

Lys Asp Ala Asp Leu Ser Pro Val Asn Ala Ser Ile Ile Lys Glu Asn

480

485

490

tat gaa aaa gat gaa gat ttt tta tct tcg acg aga aac acc aac ata 1597

Tyr Glu Lys Asp Glu Asp Phe Leu Ser Ser Thr Arg Asn Thr Asn Ile

495

500

505

tta cca act gaa gaa gaa ggg tat cca tta ctg tca gct gag ata gaa 1645

Leu Pro Thr Glu Glu Glu Gly Tyr Pro Leu Leu Ser Ala Glu Ile Glu

510

515

520

525

gaa ata gaa gat gca caa aaa caa gaa gct gct ctg ctg aca aaa tgg 1693

Glu Ile Glu Asp Ala Gln Lys Gln Glu Ala Ala Leu Leu Thr Lys Trp

530

535

540

131 /160

caa agg att atg gga att aac tat gaa ata gtg gtg gcc cat gtg agc 1741

Gln Arg Ile Met Gly Ile Asn Tyr Glu Ile Val Val Ala His Val Ser

545

550

555

aag ttt agt gag aac agt gga ttg ggg ata agc ctg gaa gcg aca gtg 1789

Lys Phe Ser Glu Asn Ser Gly Leu Gly Ile Ser Leu Glu Ala Thr Val

560

565

570

gga cat cat ttt atc cga tct gtt cta cca gag ggt cct gtt gga cac 1837

Gly His His Phe Ile Arg Ser Val Leu Pro Glu Gly Pro Val Gly His

575

580

585

agc ggg aag ctc ttc agt gga gac gag cta ttg gaa gta aat ggc ata 1885

Ser Gly Lys Leu Phe Ser Gly Asp Glu Leu Leu Glu Val Asn Gly Ile

590

595

600

605

act tta ctt ggg gaa aat cac caa gat gtg gtg aat atc tta aaa gaa 1933

Thr Leu Leu Gly Glu Asn His Gln Asp Val Val Asn Ile Leu Lys Glu

610

615

620

ctg cct ata gaa gtg aca atg gtg tgc tgt cgt cga act gtg cca ccc 1981

Leu Pro Ile Glu Val Thr Met Val Cys Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro

625

630

635

acc acc caa tca gaa ttg gat agc ctg gac tta tgt gat att gag cta 2029

Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser Leu Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu

640

645

650

132 /160

aca gaa aag cct cac gta gat cta ggt gag ttc atc ggg tca tca gag 2077

Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu Gly Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu

655

660

665

cca gag gat cca gtg ctg gcg atg act gat gcg ggt cag agt aca gaa 2125

Pro Glu Asp Pro Val Leu Ala Met Thr Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu

670

675

680

685

gag gtt caa gca cct ttg gcc atg tgg gag gct ggc att cag cac ata 2173

Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met Trp Glu Ala Gly Ile Gln His Ile

690

695

700

atg ctg gag aaa ggg agc aaa gga ctt ggt ttt agc att tta gat tat 2221

Met Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr

705

710

715

cag gat cca att gat cca gca agc act gtg att ata att cgt tct ttg 2269

Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser Thr Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu

720

725

730

gtg cct ggc ggc att gct gaa aag gat gga cga ctt ctt cct ggt gac 2317

Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys Asp Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp

735

740

745

cga ctc atg ttt gta aac gat gtt aac ttg gaa aac agc agt ctt gag 2365

Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val Asn Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu

750

755

760

765

133 /160

gaa gct gta gaa gca ctg aag gga gca ccg tca ggg act gtg aga ata 2413

Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly Ala Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile

770

775

780

gga gtt gct aag cct tta ccc ctt tca cca gaa gaa ggt tat gtt tct 2461

Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu Ser Pro Glu Glu Gly Tyr Val Ser

785

790

795

gct aag gag gat tcc ttt ctc tac cca cca cac tcc tgt gag gaa gca 2509

Ala Lys Glu Asp Ser Phe Leu Tyr Pro Pro His Ser Cys Glu Glu Ala

800

805

810

ggg ctg gct gac aaa ccc ctc ttc agg gct gac ttg gct ctg gtg ggc 2557

Gly Leu Ala Asp Lys Pro Leu Phe Arg Ala Asp Leu Ala Leu Val Gly

815

820

825

aca aat gat gct gac tta gta gat gaa tcc aca ttt gag tct cca tac 2605

Thr Asn Asp Ala Asp Leu Val Asp Glu Ser Thr Phe Glu Ser Pro Tyr

830

835

840

845

tct cct gaa aat gac agc atc tac tct act caa gcc tct att tta tct 2653

Ser Pro Glu Asn Asp Ser Ile Tyr Ser Thr Gln Ala Ser Ile Leu Ser

850

855

860

ctt cat ggc agt tct tgt ggt gat ggc ctg aac tat ggt tct tcc ctt 2701

Leu His Gly Ser Ser Cys Gly Asp Gly Leu Asn Tyr Gly Ser Ser Leu

865

870

875

134 /160

cca tca tct cct cct aag gat gtt att gaa aat tct tgt gat cca gta 2749

Pro Ser Ser Pro Pro Lys Asp Val Ile Glu Asn Ser Cys Asp Pro Val

880

885

890

ctt gat ctg cat atg tct ctg gag gaa cta tat acc cag aat ctc ctg 2797

Leu Asp Leu His Met Ser Leu Glu Glu Leu Tyr Thr Gln Asn Leu Leu

895

900

905

gaa aga cag gat gag aat aca cct tcg gtg gac ata agt atg ggg cct 2845

Glu Arg Gln Asp Glu Asn Thr Pro Ser Val Asp Ile Ser Met Gly Pro

910

915

920

925

gct tct ggc ttt act ata aat gac tac aca cct gca aat gct att gaa 2893

Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Asp Tyr Thr Pro Ala Asn Ala Ile Glu

930

935

940

caa caa tat gaa tgt gaa aac aca ata gtg tgg act gaa tct cat tta 2941

Gln Gln Tyr Glu Cys Glu Asn Thr Ile Val Trp Thr Glu Ser His Leu

945

950

955

cca agt gaa gtt ata tca agt gca gaa ctt cct tct gtg cta ccc gat 2989

Pro Ser Glu Val Ile Ser Ser Ala Glu Leu Pro Ser Val Leu Pro Asp

960

965

970

tca gct gga aag ggc tct gag tac ctg ctt gaa cag agc tcc ctg gcc 3037

Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu Tyr Leu Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala

975

980

985

135 /160

tgt aat gct gag tgt gtc atg ctt caa aat gta tct aaa gaa tct ttt 3085

Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe

990

995

1000

1005

gaa agg act att aat ata gca aaa ggc aat tct agc cta gga atg aca 3133

Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr

1010

1015

1020

gtt agt gct aat aaa gat ggc ttg ggg atg atc gtt cga agc att att 3181

Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile

1025

1030

1035

cat gga ggt gcc att agt cga gat ggc cgg att gcc att ggg gac tgc 3229

His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys

1040

1045

1050

atc ttg tcc att aat gaa gag tct acc atc agt gta acc aat gcc cag 3277

Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln

1055

1060

1065

gca cga gct atg ttg aga aga cat tct ctc att ggc cct gac ata aaa 3325

Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys

1070

1075

1080

1085

att act tat gtg cct gca gaa cat ttg gaa gag ttc aaa ata agc ttg 3373

Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu

1090

1095

1100

136 /160

gga caa caa tct gga aga gta atg gca ctg gat att ttt tct tca tac 3421

Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr

1105

1110

1115

act ggc aga gac att cca gaa tta cca gag cga gaa gag gga gag ggt 3469

Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly

1120

1125

1130

gaa gaa agc gaa ctt caa aac aca gca tat agc aat tgg aat cag ccc 3517

Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro

1135

1140

1145

agg cgg gtg gaa ctt tgg aga gaa cca agc aaa tcc tta ggc atc agc 3565

Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser

1150

1155

1160

1165

att gtt ggt gga cga ggg atg ggg agt cgg cta agc aat gga gaa gtg 3613

Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val

1170

1175

1180

atg agg ggc att ttc atc aaa cat gtt ctg gaa gat agg cca gct ggc 3661

Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val Leu Glu Asp Arg Pro Ala Gly

1185

1190

1195

aaa aat gga acc ttg aag cct gga gat aga atc gta gag gtg gat gga 3709

Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp Arg Ile Val Glu Val Asp Gly

1200

1205

1210

137 /160

atg gac ctc aga gat gca agc cat gaa caa gct gtg gaa gcc att cgg 3757

Met Asp Leu Arg Asp Ala Ser His Glu Gln Ala Val Glu Ala Ile Arg

1215

1220

1225

aaa gca ggc aac cct gta gtc ttt atg gta cag agc att ata aac aga 3805

Lys Ala Gly Asn Pro Val Val Phe Met Val Gln Ser Ile Ile Asn Arg

1230

1235

1240

1245

cca agg aaa tcc cct ttg cct tcc ttg ctg cac aac ctt tac cct aag 3853

Pro Arg Lys Ser Pro Leu Pro Ser Leu Leu His Asn Leu Tyr Pro Lys

1250

1255

1260

tac aac ttc agc agc act aac cca ttt gct gac tct cta caa atc aac 3901

Tyr Asn Phe Ser Ser Thr Asn Pro Phe Ala Asp Ser Leu Gln Ile Asn

1265

1270

1275

gcc gac aag gca ccc agt cag tca gag tca gag cca gag aag gct cca 3949

Ala Asp Lys Ala Pro Ser Gln Ser Glu Ser Glu Pro Glu Lys Ala Pro

1280

1285

1290

ttg tgc agt gtg ccc cca ccc cct cct tca gcc ttt gcc gaa atg ggt 3997

Leu Cys Ser Val Pro Pro Pro Pro Pro Ser Ala Phe Ala Glu Met Gly

1295

1300

1305

agt gat cac aca cag tca tct gca agc aaa atc tca caa gat gtg gac 4045

Ser Asp His Thr Gln Ser Ser Ala Ser Lys Ile Ser Gln Asp Val Asp

1310

1315

1320

1325

138 /160

aaa gag gat gag ttt ggt tac agc tgg aaa aat atc aga gag cgt tat 4093

Lys Glu Asp Glu Phe Gly Tyr Ser Trp Lys Asn Ile Arg Glu Arg Tyr

1330

1335

1340

gga acc cta aca ggc gag ctg cat atg att gaa ctg gag aaa ggt cat 4141

Gly Thr Leu Thr Gly Glu Leu His Met Ile Glu Leu Glu Lys Gly His

1345

1350

1355

agt ggt ttg ggc cta agt ctt gct ggg aac aaa gac cga tcc agg atg 4189

Ser Gly Leu Gly Leu Ser Leu Ala Gly Asn Lys Asp Arg Ser Arg Met

1360

1365

1370

agt gtc ttc ata gtg ggg att gat cca aat gga gct gca gga aaa gat 4237

Ser Val Phe Ile Val Gly Ile Asp Pro Asn Gly Ala Ala Gly Lys Asp

1375

1380

1385

ggt cga ttg caa att gca gat gag ctt cta gag atc aat ggt cag att 4285

Gly Arg Leu Gln Ile Ala Asp Glu Leu Leu Glu Ile Asn Gly Gln Ile

1390

1395

1400

1405

tta tat gga aga agt cat cag aat gcc tca tca atc att aaa tgt gcc 4333

Leu Tyr Gly Arg Ser His Gln Asn Ala Ser Ser Ile Ile Lys Cys Ala

1410

1415

1420

cct tct aaa gtg aaa ata att ttt atc aga aat aaa gat gca gtg aat 4381

Pro Ser Lys Val Lys Ile Ile Phe Ile Arg Asn Lys Asp Ala Val Asn

1425

1430

1435

139 /160

cag atg gcc gta tgt cct gga aat gca gta gaa cct ttg cct tct aac 4429

Gln Met Ala Val Cys Pro Gly Asn Ala Val Glu Pro Leu Pro Ser Asn

1440

1445

1450

tca gaa aat ctt caa aat aag gag aca gag cca act gtt act act tct 4477

Ser Glu Asn Leu Gln Asn Lys Glu Thr Glu Pro Thr Val Thr Thr Ser

1455

1460

1465

gat gca gct gtg gac ctc agt tca ttt aaa aat gtg caa cat ctg gag 4525

Asp Ala Ala Val Asp Leu Ser Ser Phe Lys Asn Val Gln His Leu Glu

1470

1475

1480

1485

ctt ccc aag gat cag ggg ggt ttg ggt att gct atc agc gaa gaa gat 4573

Leu Pro Lys Asp Gln Gly Gly Leu Gly Ile Ala Ile Ser Glu Glu Asp

1490

1495

1500

aca ctc agt gga gtc atc ata aag agc tta aca gag cat ggg gta gca 4621

Thr Leu Ser Gly Val Ile Ile Lys Ser Leu Thr Glu His Gly Val Ala

1505

1510

1515

gcc acg gat gga cga ctc aaa gtc gga gat cag ata ctg gct gta gat 4669

Ala Thr Asp Gly Arg Leu Lys Val Gly Asp Gln Ile Leu Ala Val Asp

1520

1525

1530

gat gaa att gtt gtt ggt tac cct att gaa aag ttt att agc ctt ctg 4717

Asp Glu Ile Val Val Gly Tyr Pro Ile Glu Lys Phe Ile Ser Leu Leu

1535

1540

1545

140 /160

aag aca gca aag atg aca gta aaa ctt acc atc cat gct gag aat cca 4765

Lys Thr Ala Lys Met Thr Val Lys Leu Thr Ile His Ala Glu Asn Pro

1550

1555

1560

1565

gat tcc cag gct gtt cct tca gca gct ggt gca gcc agt gga gaa aaa 4813

Asp Ser Gln Ala Val Pro Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly Glu Lys

1570

1575

1580

aag aac agc tcc cag tct ctg atg gtc cca cag tct ggc tcc cca gaa 4861

Lys Asn Ser Ser Gln Ser Leu Met Val Pro Gln Ser Gly Ser Pro Glu

1585

1590

1595

ccg gag tcc atc cga aat aca agc aga tca tca aca cca gca att ttt 4909

Pro Glu Ser Ile Arg Asn Thr Ser Arg Ser Ser Thr Pro Ala Ile Phe

1600

1605

1610

gct tct gat cct gca acc tgc ccc att atc cct ggc tgc gaa aca acc 4957

Ala Ser Asp Pro Ala Thr Cys Pro Ile Ile Pro Gly Cys Glu Thr Thr

1615

1620

1625

atc gag att tcc aaa ggg cga aca ggg ctg ggc ctg agc atc gtt ggg 5005

Ile Glu Ile Ser Lys Gly Arg Thr Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gly

1630

1635

1640

1645

ggt tca gac acg ctg ctg ggt gcc ttt att atc cat gaa gtt tat gaa 5053

Gly Ser Asp Thr Leu Leu Gly Ala Phe Ile Ile His Glu Val Tyr Glu

1650

1655

1660

141 /160

gaa gga gca gca tgt aaa gat gga aga ctc tgg gct gga gat cag atc 5101

Glu Gly Ala Ala Cys Lys Asp Gly Arg Leu Trp Ala Gly Asp Gln Ile

1665

1670

1675

tta gag gtg aat gga att gac ttg agg aag gcc aca cat gat gaa gca 5149

Leu Glu Val Asn Gly Ile Asp Leu Arg Lys Ala Thr His Asp Glu Ala

1680

1685

1690

atc aat gtc ctg aga cag acg cca cag aga gtg cgc ctg aca ctc tac 5197

Ile Asn Val Leu Arg Gln Thr Pro Gln Arg Val Arg Leu Thr Leu Tyr

1695

1700

1705

aga gat gag gcc cca tac aaa gag gag gaa gtg tgt gac acc ctc act 5245

Arg Asp Glu Ala Pro Tyr Lys Glu Glu Glu Val Cys Asp Thr Leu Thr

1710

1715

1720

1725

att gag ctg cag aag aag ccg gga aaa ggc cta gga tta agt att gtt 5293

Ile Glu Leu Gln Lys Lys Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val

1730

1735

1740

ggt aaa aga aac gat act gga gta ttt gtg tca gac att gtc aaa gga 5341

Gly Lys Arg Asn Asp Thr Gly Val Phe Val Ser Asp Ile Val Lys Gly

1745

1750

1755

gga att gca gat ccc gat gga aga ctg atc cag gga gac cag ata tta 5389

Gly Ile Ala Asp Pro Asp Gly Arg Leu Ile Gln Gly Asp Gln Ile Leu

1760

1765

1770

142 /160

ttg gtg aat ggg gaa gac gtt cgt aat gcc tcc caa gaa gcg gtt gcc 5437

Leu Val Asn Gly Glu Asp Val Arg Asn Ala Ser Gln Glu Ala Val Ala

1775

1780

1785

gct ttg cta aag tgt tcc cta ggc aca gta acc ttg gaa gtt gga aga 5485

Ala Leu Leu Lys Cys Ser Leu Gly Thr Val Thr Leu Glu Val Gly Arg

1790

1795

1800

1805

atc aaa gct ggt cca ttc cat tca gag agg agg cca tct caa acc agc 5533

Ile Lys Ala Gly Pro Phe His Ser Glu Arg Arg Pro Ser Gln Thr Ser

1810

1815

1820

cag gtg agt gaa ggc agc ctg tct tct ttc act ttt cca ctc tct gga 5581

Gln Val Ser Glu Gly Ser Leu Ser Ser Phe Thr Phe Pro Leu Ser Gly

1825

1830

1835

tcc agt aca tct gag tca ctg gaa agt agc tca aag aag aat gca ttg 5629

Ser Ser Thr Ser Glu Ser Leu Glu Ser Ser Ser Lys Lys Asn Ala Leu

1840

1845

1850

gca tct gaa ata cag gga tta aga aca gtc gaa atg aaa aag ggc cct 5677

Ala Ser Glu Ile Gln Gly Leu Arg Thr Val Glu Met Lys Lys Gly Pro

1855

1860

1865

act gac tca ctg gga atc agc atc gct gga gga gta ggc agc cca ctt 5725

Thr Asp Ser Leu Gly Ile Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Ser Pro Leu

1870

1875

1880

1885

143 /160

ggt gat gtg cct ata ttt att gca atg atg cac cca act gga gtt gca 5773

Gly Asp Val Pro Ile Phe Ile Ala Met Met His Pro Thr Gly Val Ala

1890

1895

1900

gca cag acc caa aaa ctc aga gtt ggg gat agg att gtc acc atc tgt 5821

Ala Gln Thr Gln Lys Leu Arg Val Gly Asp Arg Ile Val Thr Ile Cys

1905

1910

1915

ggc aca tcc act gag ggc atg act cac acc caa gca gtt aac cta ctg 5869

Gly Thr Ser Thr Glu Gly Met Thr His Thr Gln Ala Val Asn Leu Leu

1920

1925

1930

aaa aat gca tct ggc tcc att gaa atg cag gtg gtt gct gga gga gac 5917

Lys Asn Ala Ser Gly Ser Ile Glu Met Gln Val Val Ala Gly Gly Asp

1935

1940

1945

gtg agt gtg gtc aca ggt cat cat cag gag cct gca agt tcc agt ctt 5965

Val Ser Val Val Thr Gly His His Gln Glu Pro Ala Ser Ser Ser Leu

1950

1955

1960

1965

tct ttc act ggg ctg acg tca acc agt ata ttt cag gat gat tta gga 6013

Ser Phe Thr Gly Leu Thr Ser Thr Ser Ile Phe Gln Asp Asp Leu Gly

1970

1975

1980

cct cct caa tgt aag tct att aca cta gag cga gga cca gat ggc tta 6061

Pro Pro Gln Cys Lys Ser Ile Thr Leu Glu Arg Gly Pro Asp Gly Leu

1985

1990

1995

144 /160

ggc ttc agt ata gtt gga gga tat ggc agc cct cat gga gac tta ccc 6109

Gly Phe Ser Ile Val Gly Gly Tyr Gly Ser Pro His Gly Asp Leu Pro

2000

2005

2010

att tat gtt aaa aca gtg ttt gca aag gga gca gcc tct gaa gac gga 6157

Ile Tyr Val Lys Thr Val Phe Ala Lys Gly Ala Ala Ser Glu Asp Gly

2015

2020

2025

cgt ctg aaa agg ggc gat cag atc att gct gtc aat ggg cag agt cta 6205

Arg Leu Lys Arg Gly Asp Gln Ile Ile Ala Val Asn Gly Gln Ser Leu

2030

2035

2040

2045

gaa gga gtc acc cat gaa gaa gct gtt gcc atc ctt aaa cgg aca aaa 6253

Glu Gly Val Thr His Glu Glu Ala Val Ala Ile Leu Lys Arg Thr Lys

2050

2055

2060

ggc act gtc act ttg atg gtt ctc tct tgaattggct gccagaattg 6300

Gly Thr Val Thr Leu Met Val Leu Ser

2065

2070

aaccaacca acccctagct cacctcctac tgtaaagaga atgcactggt cctgacaatt 6360

tttatgctgt gttcagccgg gtcttcaaaa ctgtaggggg gaaataaac ttaagtttct 6420

ttttctcacc tagaaatgct ttccttactg acaacctaac atcatttttc ttttcttctt 6480

gcattttgtg aacttaaaga gaaggaatat ttgtgtaggt gaatctcggt tttatttgtg 6540

145 /160

gagatatcta atgttttgta gtcacatggg caagaattat tacatgctaa gctggtagt 6600

ataaagaaag ataattctaa agctaaccaa agaaaatggc ttcagtaagt taggatgaaa 6660

aatgaaaata taaaataaag aagaaaatct cggggagttt aaaaaaatg cctcaatttg 6720

gcaatctacc tcctctcccc accccaaact 6750

<210> 87

<211> 6666

<212> DNA

<213> Homo sapience

<220>

<221> CDS

<222> (71)...(3787)

<400> 87

ttctcagtca cgcagttcca ttttaattgc tgtaatcat ttcagagaag aacactgaac 60

tttgaaaaaa atg ttg gaa gcc att gac aaa aat cgg gcc ctg cat gca 109

Met Leu Glu Ala Ile Asp Lys Asn Arg Ala Leu His Ala

1

5

10

gca gag cgc ttg caa acc aag ctg cga gaa cgt ggg gat gta gca aat 157

Ala Glu Arg Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Arg Gly Asp Val Ala Asn

15

20

25

146 /160

gaa gac aaa ctg agc ctt ctg aag tca gtc ctg cag agc cct ctc ttc 205

Glu Asp Lys Leu Ser Leu Leu Lys Ser Val Leu Gln Ser Pro Leu Phe

30 35 40 45

agt cag att ctg agc ctt cag act tct gta cag cag ctg aaa gac cag 253

Ser Gln Ile Leu Ser Leu Gln Thr Ser Val Gln Gln Leu Lys Asp Gln

50 55 60

gta aat att gca act tca gca act tca aat att gaa tat gcc cac gtt 301

Val Asn Ile Ala Thr Ser Ala Thr Ser Asn Ile Glu Tyr Ala His Val

65 70 75

cct cat ctc agc cca gct gtg att cct act ctg caa aat gaa tcg ttt 349

Pro His Leu Ser Pro Ala Val Ile Pro Thr Leu Gln Asn Glu Ser Phe

80 85 90

tta tta tcc cca aac aat ggg aat ctg gaa gca ctt aca gga cct ggt 397

Leu Leu Ser Pro Asn Asn Gly Asn Leu Glu Ala Leu Thr Gly Pro Gly

95 100 105

att cca cac att aat ggg aaa cct gct tgt gat gaa ttt gat cag ctt 445

Ile Pro His Ile Asn Gly Lys Pro Ala Cys Asp Glu Phe Asp Gln Leu

110 115 120 125

atc aaa aat atg gcc cag ggt cgc cat gta gaa gtt ttt gag ctc ctc 493

Ile Lys Asn Met Ala Gln Gly Arg His Val Glu Val Phe Glu Leu Leu

130 135 140

147 /160

aaa cct cca tct gga ggc ctt ggg ttt agt gtt gtg gga cta aga agt 541

Lys Pro Pro Ser Gly Gly Leu Gly Phe Ser Val Val Gly Leu Arg Ser

145

150

155

gaa aac aga gga gag ctg gga ata ttt gtt caa gag ata caa gag ggc 589

Glu Asn Arg Gly Glu Leu Gly Ile Phe Val Gln Glu Ile Gln Glu Gly

160

165

170

agt gtg gcc cat aga gat gga aga ttg aaa gaa act gat caa att ctt 637

Ser Val Ala His Arg Asp Gly Arg Leu Lys Glu Thr Asp Gln Ile Leu

175

180

185

gct atc aat gga cag gct ctt gat cag aca att aca cat cag cag gct 685

Ala Ile Asn Gly Gln Ala Leu Asp Gln Thr Ile Thr His Gln Gln Ala

190

195

200

205

atc agc atc ctg cag aaa gcc aaa gat act gtc cag cta gtt att gcc 733

Ile Ser Ile Leu Gln Lys Ala Lys Asp Thr Val Gln Leu Val Ile Ala

210

215

220

aga ggc tca ttg cct cag ctt gtc agc ccc ata gtt tcc cgt tct cca 781

Arg Gly Ser Leu Pro Gln Leu Val Ser Pro Ile Val Ser Arg Ser Pro

225

230

235

tct gca gcc agc aca att tca gct cac tct aat ccg gtt cac tgg caa 829

Ser Ala Ala Ser Thr Ile Ser Ala His Ser Asn Pro Val His Trp Gln

240

245

250

148 /160

cac atg gaa acg att gaa ttg gtg aat gat gga tct ggt ttg gga ttt 877

His Met Glu Thr Ile Glu Leu Val Asn Asp Gly Ser Gly Leu Gly Phe

255

260

265

ggc atc ata gga gga aaa gca act ggt gtg ata gta aaa acc att ctg 925

Gly Ile Ile Gly Gly Lys Ala Thr Gly Val Ile Val Lys Thr Ile Leu

270

275

280

285

cct gga gga gta gct gat cag cat ggg cgt tta tgc agt gga gac cac 973

Pro Gly Gly Val Ala Asp Gln His Gly Arg Leu Cys Ser Gly Asp His

290

295

300

att cta aag att ggt gac aca gat cta gca gga atg agc agt gag caa 1021

Ile Leu Lys Ile Gly Asp Thr Asp Leu Ala Gly Met Ser Ser Glu Gln

305

310

315

gta gca caa gtc ctt agg caa tgt gga aat aga gtt aag ttg atg att 1069

Val Ala Gln Val Leu Arg Gln Cys Gly Asn Arg Val Lys Leu Met Ile

320

325

330

gca aga agt gcc ata gaa gaa cgt aca gca ccc act gct ttg ggc atc 1117

Ala Arg Ser Ala Ile Glu Glu Arg Thr Ala Pro Thr Ala Leu Gly Ile

335

340

345

acc ctc tcc tca tcc cca act tca acg cca gag ttg cgg gtt gat gct 1165

Thr Leu Ser Ser Ser Pro Thr Ser Thr Pro Glu Leu Arg Val Asp Ala

350

355

360

365

149 /160

tct act cag aaa ggt gaa gaa agt gag aca ttt gat gta gaa ctc act 1213

Ser Thr Gln Lys Gly Glu Glu Ser Glu Thr Phe Asp Val Glu Leu Thr

370

375

380

aaa aat gtc caa gga tta gga att acc att gct ggc tac att gga gat 1261

Lys Asn Val Gln Gly Leu Gly Ile Thr Ile Ala Gly Tyr Ile Gly Asp

385

390

395

aaa aaa ttg gaa cct tca gga atc ttt gta aag agc att aca aaa agc 1309

Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Ile Phe Val Lys Ser Ile Thr Lys Ser

400

405

410

agt gcc gtt gag cat gat gga aga atc caa att gga gac caa att ata 1357

Ser Ala Val Glu His Asp Gly Arg Ile Gln Ile Gly Asp Gln Ile Ile

415

420

425

gca gta gat ggc aca aac ctt cag ggt ttt act aat cag caa gca gta 1405

Ala Val Asp Gly Thr Asn Leu Gln Gly Phe Thr Asn Gln Gln Ala Val

430

435

440

445

gag gta ttg cga cat aca gga caa act gtg ctc ctg aca cta atg agg 1453

Glu Val Leu Arg His Thr Gly Gln Thr Val Leu Leu Thr Leu Met Arg

450

455

460

aga gga atg aag cag gaa gcc gag ctc atg tca agg gaa gac gtc aca 1501

Arg Gly Met Lys Gln Glu Ala Glu Leu Met Ser Arg Glu Asp Val Thr

465

470

475

150 /160

aaa gat gca gat ttg tct cct gtt aat gcc agc ata atc aaa gaa aat 1549

Lys Asp Ala Asp Leu Ser Pro Val Asn Ala Ser Ile Ile Lys Glu Asn

480

485

490

tat gaa aaa gat gaa gat ttt tta tct tcg acg aga aac acc aac ata 1597

Tyr Glu Lys Asp Glu Asp Phe Leu Ser Ser Thr Arg Asn Thr Asn Ile

495

500

505

tta cca act gaa gaa gaa ggg tat cca tta ctg tca gct gag ata gaa 1645

Leu Pro Thr Glu Glu Glu Gly Tyr Pro Leu Leu Ser Ala Glu Ile Glu

510

515

520

525

gaa ata gaa gat gca caa aaa caa gaa gct gct ctg ctg aca aaa tgg 1693

Glu Ile Glu Asp Ala Gln Lys Gln Glu Ala Ala Leu Leu Thr Lys Trp

530

535

540

caa agg att atg gga att aac tat gaa ata gtg gtg gcc cat gtg agc 1741

Gln Arg Ile Met Gly Ile Asn Tyr Glu Ile Val Val Ala His Val Ser

545

550

555

aag ttt agt gag aac agt gga ttg ggg ata agc ctg gaa gcg aca gtg 1789

Lys Phe Ser Glu Asn Ser Gly Leu Gly Ile Ser Leu Glu Ala Thr Val

560

565

570

gga cat cat ttt atc cga tct gtt cta cca gag ggt cct gtt gga cac 1837

Gly His His Phe Ile Arg Ser Val Leu Pro Glu Gly Pro Val Gly His

575

580

585

151 /160

agc ggg aag ctc ttc agt gga gac gag cta ttg gaa gta aat ggc ata 1885

Ser Gly Lys Leu Phe Ser Gly Asp Glu Leu Leu Glu Val Asn Gly Ile

590 595 600 605

act tta ctt ggg gaa aat cac caa gat gtg gtg aat atc tta aaa gaa 1933

Thr Leu Leu Gly Glu Asn His Gln Asp Val Val Asn Ile Leu Lys Glu

610 615 620

ctg cct ata gaa gtg aca atg gtg tgc tgt cgt cga act gtg cca ccc 1981

Leu Pro Ile Glu Val Thr Met Val Cys Cys Arg Arg Thr Val Pro Pro

625 630 635

acc acc caa tca gaa ttg gat agc ctg gac tta tgt gat att gag cta 2029

Thr Thr Gln Ser Glu Leu Asp Ser Leu Asp Leu Cys Asp Ile Glu Leu

640 645 650

aca gaa aag cct cac gta gat cta ggt gag ttc atc ggg tca tca gag 2077

Thr Glu Lys Pro His Val Asp Leu Gly Glu Phe Ile Gly Ser Ser Glu

655 660 665

cca gag gat cca gtg ctg gcg atg act gat gcg ggt cag agt aca gaa 2125

Pro Glu Asp Pro Val Leu Ala Met Thr Asp Ala Gly Gln Ser Thr Glu

670 675 680 685

gag gtt caa gca cct ttg gcc atg tgg gag gct ggc att cag cac ata 2173

Glu Val Gln Ala Pro Leu Ala Met Trp Glu Ala Gly Ile Gln His Ile

690 695 700

152 /160

atg ctg gag aaa ggg agc aaa gga ctt ggt ttt agc att tta gat tat 2221

Met Leu Glu Lys Gly Ser Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Leu Asp Tyr

705

710

715

cag gat cca att gat cca gca agc act gtg att ata att cgt tct ttg 2269

Gln Asp Pro Ile Asp Pro Ala Ser Thr Val Ile Ile Ile Arg Ser Leu

720

725

730

gtg cct ggc ggc att gct gaa aag gat gga cga ctt ctt cct ggt gac 2317

Val Pro Gly Gly Ile Ala Glu Lys Asp Gly Arg Leu Leu Pro Gly Asp

735

740

745

cga ctc atg ttt gta aac gat gtt aac ttg gaa aac agc agt ctt gag 2365

Arg Leu Met Phe Val Asn Asp Val Asn Leu Glu Asn Ser Ser Leu Glu

750

755

760

765

gaa gct gta gaa gca ctg aag gga gca ccg tca ggg act gtg aga ata 2413

Glu Ala Val Glu Ala Leu Lys Gly Ala Pro Ser Gly Thr Val Arg Ile

770

775

780

gga gtt gct aag cct tta ccc ctt tca cca gaa gaa ggt tat gtt tct 2461

Gly Val Ala Lys Pro Leu Pro Leu Ser Pro Glu Glu Gly Tyr Val Ser

785

790

795

gct aag gag gat tcc ttt ctc tac cca cca cac tcc tgt gag gaa gca 2509

Ala Lys Glu Asp Ser Phe Leu Tyr Pro Pro His Ser Cys Glu Glu Ala

800

805

810

153 /160

ggg ctg gct gac aaa ccc ctc ttc agg gct gac ttg gct ctg gtg ggc 2557

Gly Leu Ala Asp Lys Pro Leu Phe Arg Ala Asp Leu Ala Leu Val Gly

815

820

825

aca aat gat gct gac tta gta gat gaa tcc aca ttt gag tct cca tac 2605

Thr Asn Asp Ala Asp Leu Val Asp Glu Ser Thr Phe Glu Ser Pro Tyr

830

835

840

845

tct cct gaa aat gac agc atc tac tct act caa gcc tct att tta tct 2653

Ser Pro Glu Asn Asp Ser Ile Tyr Ser Thr Gln Ala Ser Ile Leu Ser

850

855

860

ctt cat ggc agt tct tgt ggt gat ggc ctg aac tat ggt tct tcc ctt 2701

Leu His Gly Ser Ser Cys Gly Asp Gly Leu Asn Tyr Gly Ser Ser Leu

865

870

875

cca tca tct cct cct aag gat gtt att gaa aat tct tgt gat cca gta 2749

Pro Ser Ser Pro Pro Lys Asp Val Ile Glu Asn Ser Cys Asp Pro Val

880

885

890

ctt gat ctg cat atg tct ctg gag gaa cta tat acc cag aat ctc ctg 2797

Leu Asp Leu His Met Ser Leu Glu Glu Leu Tyr Thr Gln Asn Leu Leu

895

900

905

gaa aga cag gat gag aat aca cct tcg gtg gac ata agt atg ggg cct 2845

Glu Arg Gln Asp Glu Asn Thr Pro Ser Val Asp Ile Ser Met Gly Pro

910

915

920

925

154 /160

gct tct ggc ttt act ata aat gac tac aca cct gca aat gct att gaa 2893

Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Asp Tyr Thr Pro Ala Asn Ala Ile Glu

930

935

940

caa caa tat gaa tgt gaa aac aca ata gtg tgg act gaa tct cat tta 2941

Gln Gln Tyr Glu Cys Glu Asn Thr Ile Val Trp Thr Glu Ser His Leu

945

950

955

cca agt gaa gtt ata tca agt gca gaa ctt cct tct gtg cta ccc gat 2989

Pro Ser Glu Val Ile Ser Ser Ala Glu Leu Pro Ser Val Leu Pro Asp

960

965

970

tca gct gga aag ggc tct gag cac ctg ctt gaa cag agc tcc ctg gcc 3037

Ser Ala Gly Lys Gly Ser Glu His Leu Leu Glu Gln Ser Ser Leu Ala

975

980

985

tgt aat gct gag tgt gtc atg ctt caa aat gta tct aaa gaa tct ttt 3085

Cys Asn Ala Glu Cys Val Met Leu Gln Asn Val Ser Lys Glu Ser Phe

990

995

1000

1005

gaa agg act att aat ata gca aaa ggc aat tct agc cta gga atg aca 3133

Glu Arg Thr Ile Asn Ile Ala Lys Gly Asn Ser Ser Leu Gly Met Thr

1010

1015

1020

gtt agt gct aat aaa gat ggc ttg ggg atg atc gtt cga agc att att 3181

Val Ser Ala Asn Lys Asp Gly Leu Gly Met Ile Val Arg Ser Ile Ile

1025

1030

1035

155 /160

cat gga ggt gcc att agt cga gat ggc cgg att gcc att ggg gac tgc 3229

His Gly Gly Ala Ile Ser Arg Asp Gly Arg Ile Ala Ile Gly Asp Cys

1040

1045

1050

atc ttg tcc att aat gaa gag tct acc atc agt gta acc aat gcc cag 3277

Ile Leu Ser Ile Asn Glu Glu Ser Thr Ile Ser Val Thr Asn Ala Gln

1055

1060

1065

gca cga gct atg ttg aga aga cat tct ctc att ggc cct gac ata aaa 3325

Ala Arg Ala Met Leu Arg Arg His Ser Leu Ile Gly Pro Asp Ile Lys

1070

1075

1080

1085

att act tat gtg cct gca gaa cat ttg gaa gag ttc aaa ata agc ttg 3373

Ile Thr Tyr Val Pro Ala Glu His Leu Glu Glu Phe Lys Ile Ser Leu

1090

1095

1100

gga caa caa tct gga aga gta atg gca ctg gat att ttt tct tca tac 3421

Gly Gln Gln Ser Gly Arg Val Met Ala Leu Asp Ile Phe Ser Ser Tyr

1105

1110

1115

act ggc aga gac att cca gaa tta cca gag cga gaa gag gga gag ggt 3469

Thr Gly Arg Asp Ile Pro Glu Leu Pro Glu Arg Glu Glu Gly Glu Gly

1120

1125

1130

gaa gaa agc gaa ctt caa aac aca gca tat agc aat tgg aat cag ccc 3517

Glu Glu Ser Glu Leu Gln Asn Thr Ala Tyr Ser Asn Trp Asn Gln Pro

1135

1140

1145

156 /160

agg cgg gtg gaa ctc tgg aga gaa cca agc aaa tcc tta ggc atc agc 3565

Arg Arg Val Glu Leu Trp Arg Glu Pro Ser Lys Ser Leu Gly Ile Ser

1150

1155

1160

1165

att gtt ggt gga cga ggg atg ggg agt cgg cta agc aat gga gaa gtg 3613

Ile Val Gly Gly Arg Gly Met Gly Ser Arg Leu Ser Asn Gly Glu Val

1170

1175

1180

atg agg ggc att ttc atc aaa cat gtt ctg gaa gat agt cca gct ggc 3661

Met Arg Gly Ile Phe Ile Lys His Val Leu Glu Asp Ser Pro Ala Gly

1185

1190

1195

aaa aat gga acc ttg aaa cct gga gat aga atc gta gag gtg gat gga 3709

Lys Asn Gly Thr Leu Lys Pro Gly Asp Arg Ile Val Glu Val Asp Gly

1200

1205

1210

atg gac ctc aga gat gca agc cat gaa caa gct gtg gaa gcc att cgg 3757

Met Asp Leu Arg Asp Ala Ser His Glu Gln Ala Val Glu Ala Ile Arg

1215

1220

1225

aaa gca ggc aac cct gta gtc ttt atg gta tagagcttta ttacagacca 3807

Lys Ala Gly Asn Pro Val Val Phe Met Val

1230

1235

agggcaccca gtcagtcagt cagagtcaga gtcagagtca gagccagaga aggtccatt 3867

gtgcagtgtg cccccacccc ctccttcagc ctttgccgaa atgggtagtg atcacacaca 3927

157 /160

gtcatctgca agcaaaatct cacaagatgt ggacaaagag gatgagtttg gttacagctg	3987
gaaaaatata agagagcgtt atggaaccct aacaggcgag ctgcatatga ttgaactgga	4047
gaaaggtcat agtggtttgg gcctaagtct tgctgggaac aaagaccgat ccaggatgag	4107
tgtcttcata gtggggattg atccaaatgg agctgcagga aaagatggtc gattgcaaat	4167
tgcagatgag cttctagaga tcaatggcca gattttatat ggaagaagtc atcagaatgc	4227
ctcatcaatc attaaatgtg ccccttctaa agtgaaaata atttttatca gaaataaaga	4287
tgcagtgaat cagatggccg tatgtcctgg aaatgcagta gaacctttgc cttctaactc	4347
agaaaatctt caaaataagg agacagagcc aactgttact acttctgatg cagctgtgga	4407
cctcagttca tttaaaaatg tgcaacatct ggagcttccc aaggatcagg ggggtttggg	4467
tattgctatc agcgaagaag atacactcag tggagtcac ataaagagct taacagagca	4527
tggggtagca gccacggatg gacgactcaa agtcggagat cagatactgg ctgtagatga	4587
tgaaattgtt gttggttacc ctattgaaaa gtttattagc cttctgaaga cagcaaagat	4647
gacagtaaaa cttaccatcc atgctgagaa tccagattcc caggctgttc cttcagcagc	4707
tggtgcagcc agtggagaaa aaaagaacag ctcccagtct ctgatgggcc cacagtctgg	4767

ctccccagaa cggaggtcca tccgaaatac aagcagatca tcaacaccag caatttttgc 4827

ttctgactct gcaacctgcc ccattatccc tggctgcgaa acaaccatcg agatttccaa 4887

agggcgaaca gggctgggcc tgagcatcgt tgggggttca gacacgctgc tgggtgcctt 4947

tattatccat gaagtttatg aagaaggagc agcatgtaaa gatggaagac tctgggctgg 5007

agatcagatc ttagaggtga atggaattga cttgaggaag gccacacatg atgaagcaat 5067

caatgtcctg agacagacgc cacagagagt ggcctgaca ctctacagag atgaggcccc 5127

atacaaagag gaggaagtgt gtgacaccct cactattgag ctgcagaaga agccgggaaa 5187

aggcctagga ttaagtattg ttggtaaaag aaacgatact ggagtatttg tgtcagacat 5247

tgtcaaagga ggaattgcag atcccgatgg aagactgac caggagagacc agatattatt 5307

ggtgaatggg gaagacgttc gtaatgcctc ccaagaagcg gttgccgctt tgctaaagt 5367

ttccctaggc acagtaacct tggaagttgg aagaatcaaa gctggtccat tccattcaga 5427

gaggaggcca tctcaaacca gccaggtgag tgaaggcagc ctgtcttctt tcacttttcc 5487

actctctgga tccagtacat ctgagtcact ggaaagtagc tcaaagaaga atgcattggc 5547

atctgaaata cagggattaa gaacagtcga aatgaaaaag ggccctactg actcactggg 5607

aatcagcatc gctggaggag taggcagccc acttggtgat gtcctatat ttattgcaat 5667

gatgcacca actggagttg cagcacagac caaaaaactc agagttgggg ataggattgt 5727

caccatctgt ggcacatcca ctgagggcat gactcacacc caagcagtta acctactgaa 5787

aaatgcatct ggctccattg aaatgcaggt ggttgctgga ggagacgtga gtgtggtcac 5847

aggatcatcat caggagcctg caagttccag tctttctttc actgggctga cgtaaccag 5907

tatatttcag gatgatttag gacctcctca atgtaagtct attacactag agcgaggacc 5967

agatggetta ggcttcagta tagttggagg atatggcagc cctcatggag acttaccat 6027

ttatgttaaa acagtgtttg caaagggagc agcctctgaa gacggacgtc tgaaaagggg 6087

cgatcagatc attgctgtca atgggcagag tctagaagga gtcacccatg aagaagctgt 6147

tgccatcctt aaacggacaa aaggcactgt cactttgatg gttctctctt gaattggctg 6207

ccagaattga accaacccaa cccctagctc acctcctact gtaaagagaa tgcactggtc 6267

ctgacaattt ttatgctgtg ttcagccggg tcttcaaaac ttagggggg aaataacact 6327

taagtttctt tttctcatct agaaatgctt tccttactga caacctaaca tcatttttct 6387

tttcttcttg cattttgtga acttaaagag aaggaatatt tgtgtaggtg aatctcgttt 6447

ttatttgtgg agatatctaa tgtttttag tcacatgggc aagaattatt acatgctaag 6507

ctggtagta taaagaaaga taattctaaa gtaacccaaa gaaaatggct tcagtaagtt 6567

aggatgaaaa atgaaaatat aaaataaaga agaaaatctc ggggagtta aaaaaaatgc 6627

ctcaatttgg caatctacct cctctcccca ccccaaact 6666

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C12N15/12, C12N15/63, C12N1/21, C12N21/02, C12Q1/02, C07K16/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C12N15/12, C12N15/63, C12N1/21, C12N21/02, C12Q1/02, C07K16/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), Genbank/EMBL/DDBJ/Geneseq

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<u>PX</u> PA	Christoph, U. et al., "Cloning and characterization of MUPP1, a novel PDZ domain protein" FEBS Letters (1998, Mar.), Vol. 424 p.63-68	<u>2-15</u> 1
<u>X</u> A	Mikhail, Y. et al., "Human Dishevelled Genes Constitute a DHR-Containing Multigene Family" GENOMICS (1997, Jun.), Vol. 42 p.302-310	<u>2-15</u> 1
A	Joao H.M., C. et al., "Crystal structure of a PDZ domain" Nature (1996, Aug.), Vol. 382 p.649-652	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search
 15 October, 1998 (15. 10. 98)

 Date of mailing of the international search report
 27 October, 1998 (27. 10. 98)

 Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C12N15/12, C12N15/63, C12N1/21, C12N21/02, C12Q1/02, C07K16/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C12N15/12, C12N15/63, C12N1/21, C12N21/02, C12Q1/02, C07K16/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), Genbank/EMBL/DDBJ/Geneseq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	Christoph, U. et al. "Cloning and characterization of MUPP1, a novel PDZ domain protein" FEBS Letters (1998, Mar.) 第424巻 p. 63-68	2-15 1
X A	Mikhail, Y. et al. "Human Dishevelled Genes Constitute a DHR-Containing Multigene Family" GENOMICS (1997, Jun.) 第42巻 p. 302-310	2-15 1
A	Joao H. M., C. et al. "Crystal structure of a PDZ domain" Nature (1996, Aug.) 第382巻 p. 649-652	1-15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 10. 98

国際調査報告の発送日

27.10.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 良宏

印

4 B

9549

電話番号 03-3581-1101 内線 3449